Münchener Medizinische Wochenschrift

Schriftleitung: Prof. Dr. Georg Landes, Landshut, und Dr. Hans Spatz, München 38, Eddastr. 1 / Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Straße 26 / Der Verlag behält sich das ausschließliche Recht der Vervielfältigung, Übersetzung und Verbreitung der veröffentlichten Beiträge vor

NR. 31 MÜNCHEN, DEN 3. AUGUST 1956 98. JAHRGANG

Originalaufsätze und Vorträge

Diabetes 1956*)

von *Elliott P. Joslin*, M. D., Boston

Zusammenfassung: Wegen der großen Anzahl von Zuckerkranken ist der Diabetes eine ernstzunehmende Krankheit. Die Zahl wird so lange weiter ansteigen, bis die Lebenserwartung in allen Ländern das häufigste Ersterkrankungsalter erreicht hat. Zur Invalidität führende Komplikationen nehmen mit mangelnder Kontrolle und zunehmender Dauer zu. Diese beträgt 21 Jahre für ein Ersterkrankungsalter unter 40 Jahren, 16 Jahre für ein solches zwischen 40 und 60 Jahren und 10 Jahre für einen Diabetesbeginn bei über 60jährigen Patienten. Eine renale Mitbeteiligung bestand in 70% von 210 1950—1955 verstorbenen Kranken mit Diabetesbeginn in der Jugend. Eine mangelnde Kontrolle der Stoffwechsellage tritt durch vernachlässigte Urinuntersuchungen, durch seltene ärztliche Konsultationen und infolge Mißachtung der Naunynschen Forderung durch zu freizügige Diät im ersten Erkrankungsstadium auf. Unsere Quarter-Century-Victory-Medal-Diabetiker, die sich nach 25 Jahren noch wohl befanden, wurden während der ersten Krankheitsjahre einheitlich und streng eingestellt. Die Gesamtkalorienzahl ist wesentlicher als das relative Verhältnis zwischen Kohlehydrate, Eiweiß und Fett.

Die Einführung der Antidiabetika auf Sulfonamidbasis ist abgesehen von ihrem möglichen tatsächlichen Wert schon deshalb von großer Bedeutung, weil sie wieder die Notwendigkeit einer besseren diätetischen Einstellung in den Vordergrund rücken. Die kürzlich bekanntgewordenen methodischen Vereinfachungen für Urinuntersuchungen werden eine ähnliche Aufgabe erfüllen.

Die Aussichten für Zuckerkranke hängen von der Bereitstellung dauernder, lebenslanger Überwachung und Versorgung zu reduzierten Kosten ab. Die in Boston errichtete poliklinische Belehrungsabteilung und ähnliche andere ist unsere Antwort auf diese Forderung. Schulung und Erziehung hat in der poliklinischen Belehrungsabteilung der Krankenhäuser gegenüber der Pflege den Vorrang und ist auch bei weitem billiger. Derzeit wird dem jungen und prognostisch günstigen Zuckerkranken, der wenig Pflege bedarf, der gleiche Betrag berechnet wie dem alten Patienten mit Begleiterkrankungen, die beinahe stündliche besondere Wartung erfordern. Der junge Diabetiker mit aussichtsreicher Zukunft trägt derzeit die Kosten des älteren Zuckerkranken mit nur kurzer Lebenserwartung.

Der Diabetes ist eine ernste und zunehmend wichtige Krankheit. Professor Raoul Boulin, der den Lehrstuhl für Diabetes an der Universität Paris bekleidet, schätzt in der Welt die Zahl der Zuckerkranken auf 20 Millionen. Das häufigste Lebensalter, in dem sich ein Diabetes entwickelt, liegt in der ersten Hälfte des 6. Jahrzehnts (um 55 Jahre). Es gibt wenige Länder, in denen das durchschnittliche Sterbealter der Bevölkerung diesen Stand erreicht hat. Deshalb kann man als Folge einer zunehmenden Lebensdauer eher eine Zunahme als Abnahme der Zuckerkranken voraussagen, falls nicht der Krankheit Einhalt geboten wird. Die Welt wird in Zukunft Banting und Best noch mehr als heutzutage segnen. 1955 gingen 25 000 Todesfälle in den Vereinigten Staaten zu Lasten des Diabetes, doch ist mir von der Überwachung meiner eigenen Patienten her bekannt, wie oft Todesfälle durch Diabetes den statistischen Erhebungen entgehen. Sie sind deshalb nicht erfaßt, da Karzinom oder Tuberkulose auf dem Leichenschein primär angegeben werden oder weil der zuletzt behandelnde Arzt die frühere Anamnese nicht kannte. Auf Grund der Oxford-Übersicht des US-Department of Public Health leben 1956 in unserem Lande wahrscheinlich mindestens 2 Millionen bekannte und halb soviel unbekannte Diabetiker. Die Zahl derer, deren Zuckerkrankheit schon in der Kindheit begann, dürfte sich auf rund 100 000 belaufen.

Der Diabetes war in der Naunyn-Ära, 1897—1914, als die Durchschnittslebensdauer meiner tödlich verlaufenen Fälle 4,9 Jahre betrug, und auch unmittelbar vor der Entdeckung des Insulins in der Allen-Ära mit knapper Kost, 1914—1922, als diese 6,1 Jahre betrug, eine ernste Erkrankung.

Sogar jetzt gegen Ende der Best-Ära, 1950—1955, beträgt die durchschnittliche Lebenslänge der 3543 Verstorbenen 15,6 Jahre. Dabei treffen 21,4 Jahre für ein Ersterkrankungsalter von unter 40 Jahren, 16 Jahre für einen Krankheitsbeginn zwischen 40 bis 59 und 10 Jahre für einen beginnenden Diabetes mit 60 Jahren oder darüber zu.

Tafel 1: Die Änderung des durchschnittlichen Sterbealters und der durchschnittlichen Erkrankungsdauer der Diabetiker während der wesentlichen Therapie-Ären.
(Erfahrungen der Joslin-Klinik, 1897—1955*))

Ära	Zahl der Todesfälle	Durchschnittliches Sterbealter in Jahren	Durchschnittliche Krankheitsdauer an Diabetes in Jahren
Naunyn			
1897 bis 31. Mai 1914	326	44,5	4,9
Allen			
1. Juni 1914 bis 6. August 1922	836	46,7	6,1
Banting			
7. August 1922 bis 31. Dezember 1925	538	54,3	7,5
1. Januar 1926 bis 31. Dezember 1929	919	60,0	8,4
1. Januar 1930 bis 31. Dezember 1936	2696	63,0	10,3
Hagedorn			
1. Januar 1937 bis 31. Dezember 1943	3619	65,0	12,1
Chas. H. Best			
1. Januar 1944 bis 31. Dezember 1949	4060	65,3	13,7
1. Januar 1950 bis 1. Dezember 1955	3543	64,7	15,6

*) Umfaßt alle bis 1. Dezember 1955 gemeldeten Todesfälle.

Zu der ernsthaften Bedeutung des Diabetes an sich kommen seine qualvollen **Komplikationen.** Nach 15j. Krankheitsdauer beginnen bei 85% degenerative Veränderungen an den Augen, Nieren oder Blutgefäßen des Herzens, Gehirns oder der Extremitäten. Hierbei sind diese Komplikationen nicht nur fortschreitend, sondern auch ihre Häufigkeit nimmt mit jedem Jahr verlängerter Zuckerkrankheit zu. Dies zeigt sich auf verschiedene Weise. Von den in den Jahren 1949/50 Neuerblindeten gingen in Massachusetts 8% zu Lasten einer Zuckerstoffwechselstörung, in den 9 Monaten vor dem 1. April 1956 waren es dagegen bereits 18%. Je länger die Diabetiker leben, um so mehr von ihnen erleben eine Retinopathie und erblinden. Dies trifft besonders für Kinder zu, bei denen jetzt die Dauer der Zuckerkrankheit relativ um so vieles länger wurde.

*) Der Aufforderung der „Münchner Medizinischen Wochenschrift", diesen Artikel beizutragen, komme ich um so lieber nach, da er mir Gelegenheit bietet, meiner Dankbarkeit gegenüber Friedrich von Müller Ausdruck zu verleihen, der meinen medizinischen Lebensweg 1907 in Boston maßgeblich durch seinen Rat, mich auf Diabetes zu konzentrieren, beeinflußt hat. Als Ergebnis dieser Aufforderung kamen 47 272 Patienten mit Glykosurie in meine und meiner Mitarbeiter Beobachtung. Unter diesen befanden sich annähernd 85% bestätigte Diabetiker. Bis zum 1. Dezember 1955 wurde der Tod von 16 537 bekannt. Der Bericht über ihre Lebensdauer und ihre Todesursachen soll dazu beitragen, einigen anderen Zuckerkranken ein längeres und etwas angenehmeres Dasein zu ermöglichen.

Alle statistischen Tabellen dieses Aufsatzes verdanke ich der Liebenswürdigkeit Herrn Herbert H. Marks', des Bearbeiters der unfallmedizinischen Statistik bei dem Statistical Department der Metropolitan Life Insurance Company.

Tafel 2: Durchschnittliche Lebensdauer von 16 537 verstorbenen früheren Patienten während der wesentlichen Therapie-Ären, geordnet nach Altersgruppen bei Diabetesbeginn*). (Erfahrungen der Joslin-Klinik 1897—1955)

Altersgruppe bei Beginn	Naunyn-Ära 1897 bis 31. 5. 14		Allen-Ära 1. 6. 14 bis 6. 8. 22		Banting-Ära 7. 8. 22 bis 31. 12. 29		Banting-Ära 1. 1. 30 bis 31. 12. 36		Hagedorn-Ära 1. 1. 37 bis 31. 12. 43		Chas.-H.-Best-Ära 1. 1. 44 bis 31. 12. 49		Chas.-H.-Best-Ära 1. 1. 50 bis 1. 12. 55	
	Anz. d. Fälle	Dauer Jahr.	Anz. d. Fälle	Dauer Jahr.	Anz. d. Fälle	Dauer Jahr.	Anz. d. Fälle	Dauer Jahr.	Anz. d. Fälle	Dauer Jahr.	Anz. d. Fälle	Dauer Jahr.	Anz. d. Fälle	Dauer Jahr.
Alle Altersgruppen	326	4.9*	836	6.1*	1 457	8.0*	2 696	10.3*	3 619	12.1*	4 060	13.7*	3 543	15.6*
0— 9	24	1,3	61	2,9	21	2,8	24	7,3	36	10,3	58	18,5	91	20,4
10—19	39	2,7	84	2,7	56	3,4	60	7,4	79	11,4	125	16,2	177	20,4
20—39	85	4,3	215	4,9	198	8,9	275	14,4	398	16,9	460	18,8	513	22,0
40—59	126	7,0	351	8,0	800	9,5	1 458	11,6	1 908	13,4	2 182	14,9	1 821	16,0
60 u. darüb.	51	4,4	117	6,4	379	5,5	859	7,0	1 197	8,6	1 222	9,2	937	10,0
unbekannt	1	—	8	—	3	—	20	—	1	—	13	—	4	—

*) Auf Grund der Fälle mit bekannter Erkrankungsdauer. Anmerkung: Die bis 1. Dezember 1955 gemeldeten Todesfälle.

An die Retinopathie schließt sich als nächste schwerwiegende und verkrüppelnde Komplikation die interkapilläre Glomerulosklerose an, denn ihre Behandlung ist so unbefriedigend, und es dauert so lange bis zum Todeseintritt. Dabei bestehen Schwierigkeiten bei den Erwachsenen, ihre Häufigkeit und relative Bedeutung zu bestimmen, doch sind die Daten bei Kindern mit einem Krankheitsbeginn unter 15 Jahren aufschlußreich. So starben während der 5 Jahre vom 1. Dezember 1950 bis 1955 104 unserer zuckerkranken Knaben und 106 der Mädchen. Die durchschnittliche Lebensdauer nach Beginn des Diabetes betrug für Jungen 20,6, für Mädchen 19,6 Jahre. Bei 54 männlichen, oder 52%, und bei 66 weiblichen, oder 62%, Kranken wurde auf dem Totenschein als Todesursache eine Nierenerkrankung angegeben. Bei meiner persönlichen Überprüfung der Krankenblätter fand ich sicher weitere 12 Jungen und 11 Mädchen, bei denen eine renale Erkrankung als wesentlicher Faktor angenommen werden muß, wodurch der Prozentsatz der Nierenschädigung beim männlichen Geschlecht auf 72 und beim weiblichen auf 74 Prozent ansteigt. Zweifellos spielt auch bei Erwachsenen die Nierenbeteiligung eine große Rolle. Durchsicht der Tabelle 4 ergibt ein Ansteigen der Nephritis als Todesursache bei allen, jugendlichen und alten, Fällen von 5,8 % in den Jahren 1944 bis einschließlich 1949, auf 9,9% in den Jahren von 1950 bis 1. Dezember 1955.

Tafel 3: Die Todesursachen von 210 jugendlichen Diabetikern, getrennt nach Geschlecht. Erfahrungen der Joslin-Klinik, Boston, Massachusetts 1950—1955 *)

Todesursache	Zahl der Todesfälle männlich	weiblich
Insgesamt	104	106
Diabetisches Koma (primär)	6	6
Herz-Nieren-Gefäßschaden, total	79	80
Arteriosklerose	79	80
Herz	18	10
Koronarien und Angina	15	6
Nieren, total **)	54	66
Diabetische Nephropathie	52	62
typisch oder nicht näher bestimmt	43	59
wahrscheinlich	99	3
Zerebral:	—	—
Gangrän	—	—
unbekannt lokalisiert	—	—
andere Kreislauf- od. rheumat. Herzerkrankungen	—	—
Infektionen, insgesamt	7	9
Respirationstrakt	4	7
Nieren	1	—
Andere	2	2
Karzinom	—	—
Tuberkulose	4	1
Diabetes (d. h. unbekannt)	1	1
Unfälle	3	2
Andere Erkrankungen	4	7

*) Bis 1. Dezember 1955 gemeldete Todesfälle.

**) Renal bedingte Todesfälle, geschätzt von E. P. Joslin auf Grund persönlicher Unterlagen: 66 Knaben, 77 Mädchen.

Degenerative Komplikationen im Vergleich zur Einstellung des Diabetes

Die degenerativen Komplikationen in den Augen, Nieren und Arterien stehen meiner Ansicht nach sicher in Beziehung zum Grad der Diabeteseinstellung. Deshalb halte ich sie für weitgehend verhütbar. Offen ist zuzugeben, daß der Grad der Diabeteseinstellung schwierig abzuschätzen ist, weitaus schwieriger, als es zu Beginn der hier berichteten Übersichtsstudie den Anschein hatte. Aus diesem Grunde werde ich zuerst die Einstellung von 210 während der letzten 5 Jahre ad exitum gekommenen kindlichen Diabetesfällen untereinander vergleichen. Es wurden 10 Jungen und 10 Mädchen mit kurzem Diabetesverlauf (im Durchschnitt 15,2, d. h. zwischen 9,8 und 19,4 Jahre) und eine ähnliche Anzahl, in welchem sich die Stoffwechselstörung über lange Zeit erstreckte, durchschnittlich über 31,1 Jahre (27,7 bis 34,8) oder doppelt so lange, ausgewählt.

Von den 10 Knaben und 10 Mädchen mit kurzdauernder Krankheit zeigten 7 Knaben innerhalb 10,6 Jahren (9—12) und alle Mädchen innerhalb 11,7 (8—14) Jahren Eiweiß im Urin. Von ihnen litten 8 Jungen an einer Retinopathie durchschnittlich mit 11,4 Jahren und 9 Mädchen innerhalb von 11,2 Jahren. 3 der Knaben und 4 von den Mädchen zeigten eine Gefäßsklerose innerhalb 12,7 bzw. 12,4 Jahren.

Zweifelsohne treten Albuminurie, Retinopathie und Sklerose noch früher als berichtet auf, da viele der Patienten nur unregelmäßig beobachtet wurden und die Aufzeichnungen in den Krankenblättern mangelhaft waren.

Als Todesursache unter den Jungen mit kurzdauerndem Diabetes, ausgenommen Koma und Infektionen, fand sich bei 6 eine interkapillare Glomerulonephritis, eine renale Schädigung als wahrscheinlicher Faktor beim Rest. Unter den weiblichen Jugendlichen stellte die renale Erkrankung bei 8 die Hauptursache und bei den restlichen 2 eine Teilursache dar. Praktisch bei allen bestand eine pathologische Mitbeteiligung der Nieren. Offensichtlich verläuft der unkontrollierte Diabetes in der Hauptsache durch seine Nierenschädigung tödlich, wenngleich auch degenerative Anzeichen am Augenhintergrund sehr wahrscheinlich früher festgestellt werden würden, wenn eine Untersuchung durch den Augenarzt stattfände.

Die Einstellung der Stoffwechsellage bei diesen 20 Jugendlichen, die nach 15,2 Jahren Zuckererkrankung starben, war äußerst schlecht. Die Geschlechtsverteilung war gleich, was wirklich signifikant sein dürfte. Es scheint, als ob dies den unabhängigen und tiefgreifenden Einfluß des Diabetes auf den Körper demonstriere.

Zum Vergleich mit den kurzdauernden kindlichen Fällen nehmen wir je 10 männliche und 10 weibliche jugendliche Patienten, die doppelt so lange, nämlich durchschnittlich 30,8 Jahre (27,9—33,7; Männer) und 31,4 Jahre (28,9—34,1; Frauen) lebten. Auch hier spielte wiederum das Geschlecht keine Rolle. Der Tod erfolgte bei 8 der Männer durch eine Koronarerkrankung, eine Nierenbeteiligung zeigte sich in den restlichen und bei einem der koronaren Todesfälle.

Unter den Frauen trat der Tod viermal auf Grund einer Herzinsuffizienz, einer zerebralen Blutung und eines Herz-

Tafel 4: Die Todesursachen von 16 537 Diabetikern*)

	Vor-Insulin-Ära				Insulin-Ära							
	Naunyn 1898 bis 31. 5. 1914		Allen 1. 6. 14 bis 6. 8. 22		Banting 7. 8. 22 bis 31. 12. 36		Hagedorn 1. 1. 37 bis 31. 12. 43		Chas. H. Best 1. 1. 44 bis 31. 12. 49		Chas. H. Best 1. 1. 50 bis 1. 12. 55	
Todesursache	Todesf.	%	Todesf.	%	Todesf.	%	Todesf.	%	Todesf.	%	Todesf.	%
Insgesamt	326	100.0	836	100.0	4 153	100.0	3 619	100.0	4 060	100.0	3 543	100.0
A. Akutes Koma	208	63.8	347	41.5	343	8.3	102	2.8	71	1.7	47	1.3
B. Außerhalb des Komas:												
1. Herz-Nieren-Gefäßschaden:	57	17,5	206	24,6	2,261	54,4	2,378	65,7	2,893	71,3	2,690	75,9
Arteriosklerose	57	17,5	203	24,3	2,244	54,0	2,361	65,2	2,866	70,6	2,666	75,2
a) Herzgefäße	20	6,1	83	9,9	1,238	29,8	1,487	41,1	1,908	47,0	1,714	48,4
b) Nierengefäße	11	3,4	32	3,8	200	4,8	166	4,6	236	5,8	350	9,9
c) Apoplexie	9	2,8	41	4,9	388	9,3	427	11,8	522	12,9	470	13,3
d) Gangrän	12	3,7	35	4,2	331	8,0	191	5,3	118	2,9	66	1,9
e) unbekannt lokalisiert	5	1,5	12	1,4	87	2,1	90	2,5	82	2,0	66	1,9
Andere Kreislauf- und rheumatische Herzerkrankungen	0	0,0	3	0,4	17	0,4	17	0,5	27	0,7	24	0,7
2. Infektionen, insgesamt	24	7,4	106	12,7	563	13,6	375	10,4	242	6,0	193	5,4
Pneumonie u. Atmungsorgane	14	4,3	64	7,7	283	6,8	200	5,5	149	3,7	122	3,4
Rachen und Ohren	0	0,0	6	0,7	22	0,5	3	0,1	0	0,0	0	0,0
Gallenblase	0	0,0	4	0,5	20	0,5	21	0,6	13	0,3	10	0,3
Appendizitis	2	0,6	3	0,4	25	0,6	19	0,5	6	0,1	4	0,1
Karbunktel	6	1,8	13	1,6	40	1,0	18	0,5	1	0,0	1	0,0
Nieren, akut	0	0,0	1	0,1	37	0,9	32	0,9	26	0,6	16	0,5
Abszesse	0	0,0	7	0,8	59	1,4	29	0,8	9	0,2	6	0,2
Andere Infektionen	2	0,6	8	0,9	77	1,9	53	1,5	38	0,9	34	1,0
3. Karzinom	5	1,5	32	3,8	363	8,7	327	9,0	395	9,7	367	10,4
4. Tuberkulose	16	4,9	41	4,9	172	4,1	79	2,2	69	1,7	28	0,8
5. Diabetes (d. h. unbekannt)	8	2,5	56	6,7	125	3,0	126	3,5	105	2,6	22	0,6
6. Unfälle	0	0,0	7	0,8	85	2,0	67	1,9	85	2,1	75	2,1
7. Inanition	1	0,3	18	2,2	6	0,1	0	0,0	0	0,0	2	0,1
8. Suizide	1	0,3	2	0,2	28	0,7	23	0,6	23	0,6	16	0,5
9. Insulin-Reaktionen	0	0,0	0	0,0	8	0,2	10	0,3	10	0,2	7	0,2
10. Andere Krankheiten	6	1,8	21	2,5	199	4,8	132	3,6	167	4,1	96	2,7

*) Bis 1. Dezember 1955 gemeldete Todesfälle.

Anmerkung: Die Zahlen für 1950 und später sind wegen Änderung der Einteilungsbasis nicht exakt mit jenen früherer Perioden vergleichbar.

infarktes ein und dreimal durch Nierenschädigung. 6 der Frauen waren verheiratet, alle davon gravide gewesen, und 4 hatten lebende Kinder.

Die **Einstellung** bei den Jugendlichen mit kurzer Krankheitsdauer war äußerst schlecht und auch bei den jugendlichen Fällen mit längerem Verlauf keineswegs gut, wenngleich auch bedeutend besser. Dies ist ein Eindruck, jedoch nicht durch tatsächliche Unterlagen belegt. Nur sehr wenige befanden sich unter eingehender Aufsicht, was eine vergleichende Auswertung der Einstellung verhinderte. Im allgemeinen stammten die längeren Verlaufsformen von Familien in besseren finanziellen Verhältnissen, und die Patienten fügten sich etwas besser der Behandlung, doch bestanden dieselben Kriterien mangelnder Überwachung wie in den Fällen von kurzer Dauer. Naunyn würde sagen: sie waren mehr „gepflegt" als behandelt, und selbst die Pflege litt durch Unterbrechungen. Vor allem beruhte die schlechte Kontrolle bei diesen 40 kindlichen Diabetikern mit tödlichem Ausgang auf einer unregelmäßigen Urinkontrolle. Dem könnte jetzt leichter als bisher durch neue und einfachere Methoden abgeholfen werden, wie Clinitest, Tes-Tape und Clinistix. Wenn wir aber erst eine billige und einfache Methode zur Abschätzung des Blutzuckers hätten, was wäre das für ein Fortschritt! Als weitere wichtige Ursache für die Vernachlässigung der Urinuntersuchungen ergaben sich die unregelmäßigen ärztlichen Konsultationen. Die Versicherungsgesellschaften betrachten eine intensive ärztliche Überwachung bei den Diabetikern als Hauptursache für die Gewährung eines Versicherungsschutzes. Die häusliche Umgebung wurde ebenso als sehr wesentlich befunden. Die Kinder litten durch getrennt lebende oder geschiedene Eltern oder durch die zwangsweise Unterbringung in Pflegeheimen. Überbesorgte Eltern andererseits bringen die Zukunft des Kindes in große Gefahr. Sie suchen das Kind von dem Bewußtwerden seiner Erkrankung abzuhalten, sie wollen nicht das Kind an die Diäteinschränkungen gebunden wissen: sie finden sich gerne mit einer Glykosurie ab in der Hoffnung, dadurch hypoglykämischer Reaktion vorzubeugen und halten sich nicht vor Augen, daß auf einen Todesfall durch Hypoglykämie rund 100 durch mangelhafte Diabeteseinstellung treffen. Man erweist dem Kinde keinen Gefallen, wenn man es seiner eigenen Verantwortung überläßt. Oftmals besitzen die Eltern die besten Absichten, aber sie haben zu großes Zutrauen in die eigene Fähigkeit ihrer zu behandelnden Kinder, daß sie Jahre ungenützt ohne ärztliche Aufsicht vorübergehen lassen. Dies ist ein Unglück, denn das Kind reagiert auf alle, auch leichte Infektionen oftmals ungünstig. Vermutlich treten derartige Reaktionen bei Kindern mit vernachlässigtem Diabetes eher wegen dieses als wegen der Infektion selbst auf.

Eine andere Möglichkeit zur Beurteilung des Wertes der Diabetikereinstellung ergibt sich durch den Vergleich dieser tödlich verlaufenen kindlichen Erkrankungsfälle mit unseren Quarter-Century-Victory-Medal-Kranken. Unter diesen 64 Kranken befanden sich 28 mit einem Krankheitsbeginn unter 15 Jahren, die nach 25j. Erkrankung körperlich kräftig waren und keine Anzeichen von degenerativen Veränderungen in den Nieren, Augen oder Arterien boten. Tatsächlich sind alle 64 im Jahre 1956 noch als lebend bekannt. Das Durchschnittsalter der 28 damaligen Kinder beträgt nunmehr 40,25 Jahre bei durchschnittlich 31,5jähriger Krankheitsdauer. Sie haben nun schon um die Hälfte länger gelebt als jene, die in den letzten 5 Jahren bis zum 1. 12. 1955 ad exitum kamen. Unter ihnen befanden sich 10 männliche, die jetzt 32 Jahre mit Diabetes leben, und 18 weibliche Personen, mit einer 31,3j. Krankheitsdauer. Im allgemeinen waren die meisten von ihnen während der ersten Jahre ihres Diabetes auf stark eingeschränkte Diät gesetzt und eine Harnzuckerfreiheit selbst dann erzwungen, wenn dafür gefastet werden mußte. Nur ganz wenige von ihnen waren anfänglich Grenzfälle, die später einen echten Diabetes entwickelten. Wenn nicht diese gedeihende Gruppe der Quarter-Century-Victory-Medal existierte, würde ich ent-

mutigt das Gefühl bekommen, man hätte das diabetische Koma mit seinem relativ kurzen Leidensverlauf durch ein jahrelanges Siechtum ersetzt.

Zu freizügige Kostverordnung: Wir Ärzte müssen mit den Patienten gleichermaßen die Verantwortung für deren mangelhafte Einstellung und ihr vorzeitiges Ende tragen. Bei der Durchsicht der Anamnesen und insbesondere der Therapie von den in den letzten 5 Jahren verstorbenen 210 Diabetikern mit Krankheitsbeginn im Kindesalter ergab sich eindeutig häufig zu kalorienreiche Kost am Krankheitsbeginn. Das zuckerkranke Kind zeigt bei der Erkrankung meist eine Übergröße im Gegensatz zur Übergewichtigkeit des diabetischen Erwachsenen. Das Hypophysen-Wachstumshormon ist überaktiv. Wenn zu dieser Zeit das Kind zur Erzielung einer Gewichtszunahme überfüttert wird, so gießt man dem diabetischen Feuer Brennstoff hinzu, und die Krankheit schreitet rapid voran. Insulin ermöglicht uns zwar, dem Verlangen des Patienten nach Nahrung nachzugeben, doch dann gibt man die den Forderungen der 64 Quarter-Century-Victory-Medal-Fälle entgegengesetzte Nahrungsweise, die zu Beginn der Erkrankung große Nahrungseinschränkungen auf sich nehmen mußten und anschließend während der ersten Jahre diätetisch niedrig eingestellt gehalten wurden. Viele der Patienten, die dem Regime der Unterernährung folgten, leben heute noch, während jene, die zum vermeintlichen Wohle des Kindes überfüttert wurden, gestorben sind. Während der ersten Jahre des Diabetes mit den häufigen Remissionen der Zuckerkrankheit sahen diese Kinder so gut aus, daß die Krankheit vernachlässigt und eine Einstellung nie mehr wieder durchgeführt wurde. Doch gerade der Zustand in der Remission ist die günstigste Zeit für die Kontrolle der Krankheit.

Unglücklicherweise haben wir Insulin zur vorübergehenden Erleichterung unserer jungen und alten Diabetiker verwendet und die Behandlung der Krankheit vernachlässigt, die Naunyn eindrucksvoll hervorhebt. Ich kann nicht umhin, seine eigenen Worte zu zitieren, denn wir sind von seinen **Vorschriften** abgekommen:

„Wenn auch der Verlauf der Krankheit keineswegs ausschließlich von der Glykosurie abhängt, so ist diese doch das maßgebende Symptom, weil ihre Schwere im allgemeinen den zuverlässigsten, den einzigen zuverlässigen Maßstab abgibt, an dem die Schwere der Erkrankung gemessen werden kann, und weil sie an und für sich mannigfache Gefahren mit sich bringt... Das gilt sicher für die höheren Grade der Glykosurie; diese bringen dem Kranken früher oder später stets ernste Gefahr durch Erschöpfung und durch gefährliche Komplikationen."

„Die Glykosurie zeigt in vielen Fällen von Diabetes mellitus eine ausgesprochene Tendenz zur Progressivität... In der Mehrzahl der Fälle aber bleibt es (wenigstens anfangs) zweifelhaft, ob die Progressivität der Glykosurie Ausdruck der ihr zugrunde liegenden Erkrankungen oder des schlechten Einflusses ist, den sie — die Glykosurie selbst — auf die ‚Toleranz' ausübt."

„... daß jede stärkere Glykosurie beim Diabetischen auf die Dauer verhütet werden sollte, denn sie wird früher oder später verhängnisvoll; womöglich soll die Glykosurie zum Verschwinden gebracht werden wegen des günstigen Einflusses, den der aglykosurische Zustand auf die Toleranz hat. Dies muß unbedingt im Beginn der Behandlung versucht werden... Daß es zweckmäßig ist, die diätetische Behandlung des Diabetischen, durch welche allein die Glykosurie mit einiger Sicherheit bekämpft werden kann, mit einem solchen Versuche, ihn zuckerfrei zu machen, zu beginnen, dürfte heutzutage ernstlich bestritten werden."

„Andererseits aber ist es ebenso selbstverständlich, daß es erlaubt sein kann, den Kranken vorübergehend ungenügend zu ernähren, sofern dadurch bestimmte, nur auf diese Weise zu erreichende Vorteile gewonnen werden sollen."

„Vor allem ist es für die frischen Fälle wichtig, daß die Krankheit gleich bei ihrem ersten Auftreten so energisch behandelt werde, daß, wenn möglich, die Beseitigung der Glykosurie erreicht wird. Ich halte es nach meiner Erfahrung für sehr wahrscheinlich, daß von den frühzeitig streng behandelten Fällen, welche anfangs als schwere imponieren, weiterhin aber günstig verlaufen, manche sind, in denen dies eben der frühzeitigen strengen Behandlung zu danken ist, und daran kann andererseits gar kein Zweifel sein, daß die endgültig schwer verlaufenden Fälle in der ganz überwiegenden Mehrzahl solche sind, welche einer energischen Behandlung, wenn überhaupt, erst spät unterzogen wurden."

„Ich halte es für eine pessimistische Beschränkung der dem Arzte in der Behandlung der Diabetischen obliegenden Aufgaben, wenn gesagt wird: ‚Die wesentliche Aufgabe des Arztes ist und bleibt, den Kranken lange Zeit in erträglichem Zustande am Leben zu erhalten.' Meiner Ansicht nach ist der Behandlung oft ein weiteres, bestimmteres Ziel gesteckt, nämlich dieses, die gestörte Funktion zu stärken (zu bessern) oder wenigstens ihren weiteren Verfall (die fortschreitende Entwicklung der Krankheit) aufzuhalten." (1).

Die Behandlung des jugendlichen Diabetes durch Naunyn und Allen 1920 und 1922

F. M. Allen erkannte obige Forderungen an und half mir einen guten Teil zur Demonstration, wie eine vorübergehende Unterernährung die Ausführung der Ratschläge Naunyns unterstütze. In Tabelle 1 ist die Anwendung der Naunynschen und Allenschen Ideen auf die Behandlung eines 11j. Mächens mit 7,0% Zucker aus dem Jahre 1920, 6 Jahre vor der Entdeckung des Insulins aufgeführt, und in Tabelle 2, wie vorsichtig ich mit Insulin im Dezember 1922 weiterbehandelte. Sie lebt noch 1956. Mir ist kein vergleichbarer Fall in der Literatur von einem derartigen Schweregrad bekannt, der bei freier Diät mit oder ohne Insulin sich nach 36 Jahren Zuckerkrankheit noch so wohl gefühlt hätte.

Fall-Nummer 2024 — Geboren: November 1909 — Beginn des Diabetes: Oktober 1920

		Urinzucker			Diät in Gramm					
Datum Dez. 1920	Vol. ccm	Acidum Diabeticum	Reduktion %	Total g	KH	Eiweiß	Fett	Kalorien	Gew. ohne Kleidung	Blutzucker
		0	7,0							
17		++	6,3							
17—18	960	++	4,6						64¼	
18—19		+	1,5		102	22	0	496	65	
19—20	1440	0	2,6	37	102	22	0	496		
20—21	2880	0	0,5	14	87	18	0	420		0,17
21—22	1920	0	0,3	6	36	9	0	180		
22—23	2160	0	Spuren	—	22	6	0	112		
23—24	1440	0	0	—	8	2	0	40		
24—25		0	0		22	37	18	398		
25—26					32	37	18	438		
26—27	1920	0	0	0	42	37	18	478		0,11
27—28	1920	0	0	0	48	56	30	686		
28—29	2880	0	0	0	58	59	31	747		
29—30	1380	0	Spuren	—	68	65	38	874	65	

Was ist nun eine **Diabetiker-Diät?** Überall auf der Welt leben die Nichtzuckerkranken angenehm und gesund mit verschiedenen Mischungen von Kohlehydraten, Eiweiß und Fett, doch besteht allgemeine Übereinstimmung darüber, daß weder Gesunde noch Diabetiker allzuviel essen und fett werden sollten. Die Überernährung wiegt schwerer als alles andere (natürlich abgesehen von einer Ernährung mit Eiweißeinschränkung bis zum Hungerstatus). Nimmt man als Beispiel einen 87 Jahre alten Mann, der entsprechend Größe und Alter ein Untergewicht um 15 kg aufweist, so ist dessen Lebensaussicht nach den Erhebungen der Lebensversicherungsgesellschaften wesentlich besser als mit einem Gewicht von 80 kg. Man denke sich aus, so ein auf Grund seiner hereditären Anlage untergewichtiges Individuum komme wegen eines Beinbruches in ein Krankenhaus und irgendein jugendlicher Hippokratesschüler verordne ihm während seiner Bettruhe die für einen Mann von entsprechendem Gewicht „ideale" Diät! Immer noch wird dies in der Praxis geübt. Ob die Nahrung 100, 150, 200 oder sogar 250 g Kohlehydrate beträgt, ob es 50, 75, 100 oder gar 125 g Eiweiß sind, spielt keine wesentliche Rolle, nur darf die totale Kalorienzahl nicht zur Übergewichtigkeit führen. „Dem Diabetischen ‚absolut', ‚in jeder Menge' erlaubte Nahrungsmittel gibt es nicht!"

Fall-Nummer 2024 Geb.: Nov. 1909 Beginn: Oktober 1920 Gewicht: 27,7 kg

Datum Dez. 1922	Urinzucker Vol. ccm	Reduktion %	Total g	Diät in Gramm KH	Eiweiß	Fett	Kalorien	Gew. ohne Kleidung	Insulin
	Probe	1,3	—						
14—15	800	1,5	12	20+	—	—	—	61	—
15—16	1700	0,4	7	49	15	30	526	56¼	2 Einh.
16—17	1700	0,9	11	49	15	30	526	57	6 „
17—18	1900	0,4	8	49	15	30	526		8 „
18—19	1700	1,0	17	38	33	63	851		12 „
19—20	1600	0,4	6	38	33	63	851		18 „
20—21	2300	0,4	9	38	33	63	851		18 „
21—22	2500	0,1	3	38	33	63	851		18 „
22—23	1000	0,1	2	29	32	64	820		18 „
23—24	1700	0,3	5	24	34	69	853		18 „
24—25	1700	0,2	3	24	34	71	871		18 „
25—26	1900	0,8	15	31	46	86	1082		18 „
	Probe								
26—27	700	1,0	7+	34	47	98	1206		18 „
27—28	2000	0,2	4	34	47	98	1206		18 „
28—29	1900	0,3	6	34	47	98	1206		18 „
29—30	2600	0,4	10	34	47	98	1206		18 „
30—31	1800	0,7	13	34	47	98	1206		18 „
Januar 31—1 1923	1900	0,7	13	33	46	86	1090	58	18 „

Insulin: Insulin soll derart verordnet werden, daß der Diabetiker in jeder Hinsicht auf die Norm zurückgeführt wird. Alle Insuline sind gut, und jedes kann zur Behandlung benützt werden. Wir verwenden am meisten NPH[1]), betrachten Lente als verwandt und praktisch, von ihm in der Wirkung nicht unterscheidbar. Immer mehr Patienten bedürfen bei zunehmender Erkrankungsdauer einer ergänzenden Dosis regulären Insulins für Harnzuckerfreiheit am Vormittag und ein paar zusätzliche Einheiten vor der Abendmahlzeit. Wenn der Urin bei steigender Dosis nicht zuckerfrei wird, muß NPH durch Protamin-Zink-Insulin ersetzt werden. Insulinüberreaktionen werden am sichersten durch den Gebrauch dieser ergänzenden und variierenden Dosen von Normal-Insulin verhütet. Stets ist man bestrebt, hypoglykämische Reaktionen zu vermeiden. Im Falle ihres Auftretens werden sie durch einige Gramm Kohlehydrate am Vormittag oder am späten Nachmittag oder während der Ruhezeit kompensiert. Einige Patienten werden davor bewahrt, durch routinemäßige stündliche, beim Glockenschlag erfolgende Einnahme von 3—10 g Kohlehydraten zwischen den Mahlzeiten. Ausnahmslos sind beim Autofahren alle zwei Stunden kleine Mengen von Kohlehydraten Vorschrift, und während eines Tennisspieles mögen 30 oder mehr Gramm Glukose zusätzlich benötigt werden.

Die Sulfonamide: Die neuen Sulfonamide können gelegentlich kleine Dosen Insulin bei der älteren Bevölkerungshälfte ersetzen. Wir verfügen über 150 Patienten, um dies zu erproben. Überraschend scheint sich bei ihnen der Bedarf an vorher verabreichten hohen und zur Aufrechterhaltung der Harnzuckerfreiheit als notwendig befundenen Insulinmengen zu vermindern. Jedoch erhebt sich immer mehr der Verdacht, daß derartige hohe Insulindosen niemals nötig gewesen wären, wenn eine zuverlässige Einschränkung der Nahrung mit Korrektur einer Übergewichtigkeit vorhanden gewesen wäre. Eine adipöse Frau reduzierte ihre Insulindosis von 140 Einheiten auf 30 Einheiten mit BZ 55. Mein eindrucksvollster Patient, ein 73j. Mann mit Sehschwäche, war auf seine Frau bei der täglichen Injektion von 20 Einheiten angewiesen. Als ihn ihr plötzlicher Tod hilflos zurückließ, hielt BZ 55, zuerst 0,5 g dreimal täglich, später zweimal pro Tag, seine Diabeteseinstellung aufrecht. Andere Patienten verlangten die Tabletten in der Hoffnung, sie könnten durch sie mehr Kohlehydrate verzehren. Als großer Vorteil dieser Entdeckung mag sich herausstellen, daß sie den Ärzten und Patienten gleicherweise vor Augen führt, welch wesentliche Bedeutung der diätetischen Selbstkontrolle jetzt wie ehedem zukommt.

Der zulässige Harnzuckerprozentsatz: Die Höhe der erlaubten Glykosurie und Hyperglykämie stellte eine der an mich von der Schriftleitung ergangenen Fragen dar. Nur wenn man die Chance aufgibt, dem Patienten auf die Dauer zu helfen, kann man eine solche hinnehmen. Läßt man eine Glykosurie und eine Hyperglykämie zu, so hat der Arzt seinen Standpunkt geändert und entsprechend Naunyn pflegt er eher den Patienten, als daß er ihn behandelt. Insbesondere die Kinder, denen zu ihrem Wohlbefinden und zur Vermeidung von Reaktionen eine Harnzuckerausscheidung gestattet war, starben früher. Unter 16 537 zu Tode gekommenen Patienten fand mein Kollege, Dr. Root, nur 12 Todesfälle durch einen hypoglykämischen Zwischenfall, wenngleich auch bei 35 ursprünglich eine Insulinreaktion als Todesursache angeschuldigt worden war.

Auf das diabetische Koma trifft für alle Patienten eine Mortalität von 1%, bei Kindern von 6% aller Todesfälle. Selten wird in einer Klinik die Behandlung eines Komas effektiv nur 3% aller Fälle betragen, denn dieses ist so oft mit anderen unheilbaren Komplikationen vergesellschaftet. Bei morgendlicher und abendlicher Testung wird durch zuckerfrei gehaltenen Urin ein Koma verhindert. Einige meiner Kollegen fordern ihre Patienten auch zur Untersuchung auf Azeton auf. Die anderen Komplikationen des fortgeschrittenen Diabetes verhalten sich meist in ihrer Bedeutung im umgekehrten Verhältnis zur Einstellung. Ganz gewiß gilt dies für die Neuritis, Retinitis und die vorzeitige Gefäßsklerose.

Hohe Krankenhauskosten für Gangrän und Infektionen an den Füßen: Die Ausgaben für die Behandlung des älteren Diabeteskranken mit chronischen Infektionen und Gangränen an den Füßen sind so enorm, daß sie Beachtung und Sorge für ihre Vorbeugung herausfordern. Die Zahl der an einer Koronarthrombose zugrunde gehenden Zuckerkranken ist groß, doch sterben viele davon, im Gegensatz zu den Kranken mit Läsionen an den Beinen, schnell und ohne die Betten in den Krankenhäusern zu belegen. Diese blockieren wegen ihrer wiederholten, gewöhnlich langdauernden stationären Aufnahme Betten für Monate. Die Feststellung, die Gangrän sei nur mit 1,9% an der gesamten Mortalität des Diabetikers beteiligt, wie in Tafel 4, ist irreführend und verschleiert dessen Bedeutung. Wenngleich auch ein tödlicher Ausgang selten ist, so ist doch die Zeitspanne bei diesen Patienten mit körperlicher Behinderung sehr groß. Kürzlich studierte mein Mitarbeiter, Dr. Howard F. Root, mit anderen Ärzten 502 Fälle von Diabetikern mit chirurgisch zu behandelnden Beinaffektionen, die während der letzten 6 Monate aus der Umgebung zur stationären Behandlung eingewiesen worden waren. 319 dieser 502 Patienten waren über 60 Jahre und 22 über 80 Jahre alt. Der durchschnittliche Krankenhausaufenthalt betrug 26,6 Tage, wobei sich 90 zwischen 60 und 100 Tagen im Krankenhaus befanden. In den Kliniken Bostons betragen die täglichen Behandlungskosten rund 24 Dollar, wodurch sich für diese Patienten als Gesamt-Hospitalisierungskosten ein Betrag von ca. 300 000 Dollar ergibt. Darüber hinaus standen diese Kranken in einer ambulanten Vorbehandlung von durchschnittlich 24 Tagen, und bei vielen bestand nach ihrer Entlassung noch eine Teilinvalidität weiter. Tatsächlich lebten 71 der sonst wahrscheinlich infausten Fälle mit chirurgisch günstiger Operationsmöglichkeit, wie z. B. einer transmetatarsalen Amputation, nach der Operation durchschnittlich noch 4,1 Jahre.

Hoffnung für Zuckerkranke: Nachdem ich so den Ernst der Zuckerkrankheit aufgezeigt habe, möchte ich nun auch die günstigen Aussichten für unsere Zuckerkranken herausstellen. Von den 210 in den letzten 5 Jahren zu Tode gekommenen jugendlichen Diabetesfällen überlebten 50 mehr als 25 Jahre und 15 mehr als 30 Jahre Zuckerkrankheit. Dabei sind wir

[1]) NPH = „Non Protein Hagedorn" ist ein in USA eingeführtes Mischinsulin entsprechend Alt- : Depot-Insulin = 2:1, seine Wirkungsdauer liegt unter der des Depot-Insulins. — Der Übersetzer.

überzeugt, die ganze Gruppe hätte bei größerer Achtsamkeit auf die Behandlung wesentlich länger am Leben erhalten werden können. Dr. Priscilla White berichtet mir von 1032 zuckerkranken Kindern, die 20 Jahre Zuckerkrankheit überstanden haben. Sie hat über ihre Untersuchungen am Jahreskongreß der American Diabetes Association im Juni 1956 berichtet. Unsere Quarter-Century-Victory-Medal-Fälle befinden sich wohl, und diese 64 Kranken haben bereits zweimal so lange wie der durchschnittliche Diabetiker gelebt. Wir finden für jeden einen entsprechenden anderen Medal-Fall, der beinahe denselben Status erreichte, was uns beachtenswert erscheint.

Lager für Zuckerkranke: Diabetikerlager sind wundervoll, aber sie beunruhigen mich. Bieten die 30 in Nordamerika und vielleicht ebensoviele in der übrigen Welt tatsächlich all das, was sie sollten? Ich bedauere die mangelnde Kontrolle der Kinder, die in diesen Lagern behandelt werden. Was wird denn aus ihnen? Sie werden in den Lagern auf verschiedene Weise versorgt, doch meines Wissens zieht niemand daraus eine Bilanz oder macht den Versuch einer Ausarbeitung über den Erfolg der verordneten Methoden. Alle Kinder in Diabetikerlagern sollten wissenschaftlich erfaßt werden, um die Wirksamkeit der angewendeten Methoden kennenzulernen. Daraus würden wir alle einen Nutzen ziehen.

Bei den hohen Kosten hielte ich es für zweckentsprechender, 5% der Gesamtkosten auf die Erforschung der Nützlichkeit unserer Methoden und auf ihre Verbesserung zu verwenden, selbst dann, wenn dabei auch einige Kinder weniger behandelt würden.

Die poliklinische Lehrabteilung im Krankenhaus: Wir sind im Begriff, eine poliklinische Lehrabteilung im Anschluß an die New-England-Diakonissen-Anstalt zu bauen. Diese stellt meine Lösung zum Schutz des frischen und unkomplizierten Diabetes dar. Wir planen darin, ambulanten Diabetikern zu herabgesetzten Preisen Gelegenheit zur Aufnahme und zur Belehrung über Lebensweise und Abwehr der Heimtücken der Krankheit zu bieten. Wir hoffen, einen Aufenthalt darin so hilfreich und interessant zu gestalten, daß die Patienten oftmals für ein paar Tage wieder zurückkehren wollen. Belehrung wird gegenüber der Pflege den Vorrang haben, denn Aufklärung ist weit weniger kostspielig als Wartung. Beispielsweise wird Geld eingespart, indem die Patienten in ein Café oder zum Speisesaal gehen dürfen, anstatt am Bett bedient zu werden. Ferner können sie ihre eigenen Betten bauen, genauso, wie es bei Soldaten oder Studenten Vorschrift ist. Ihre Pflegekosten werden weit unter denen der Gangränfälle liegen, ihr Aufenthalt wird nur einen Bruchteil davon betragen und ihre Aussicht auf Wiederherstellung unendlich viel größer sein. Durch ausreichende Belehrung werden diese Patienten später weit weniger häufig Gangrän entwickeln. Ich möchte der Hoffnung Ausdruck geben, es möge jedes Hospital in der Welt durch Bereitstellung von Betten ein ähnliches Projekt durchführen. Die Kliniken sollten bei den eingewiesenen Patienten eine Unterscheidung treffen und nicht die gleichen Preise für offensichtlich nur wenig pflegebedürftige wie für komplizierte, ein Vielfaches an Aufwand erfordernde Fälle verlangen. Ich halte es für falsch, auf dem Rücken junger aussichtsreicher Zuckerkranker die Lasten der Kosten für die Erhaltung der Menge armer alter Männer und Frauen auszutragen, die so viel erfordern und deren Zukunft sehr beschränkt ist.

DK 616.37.379 - 008.64

Übersetzt von: Dr. med. G. Fruhmann, Landshut, Städt. Krankenanstalten.

Summary: Diabetes is a serious disease because there are so many diabetics. The number will increase until its peak age at onset is reached in all countries. Disabling complications grow with its lack of control and duration. The latter is 21 years for those with onset under 40 years of age, 16 years with onset 40 to 60 and 10 years if 60 years or over. Renal complications reached 70 per cent for 210 patients with onset in childhood dying 1950—1955. Lack of control of the diabetes is shown by neglect to test the urine, see a doctor, and because Naunyn's precepts were disregarded and too liberal diets prescribed in its earliest stages. Our Quarter Century Victory Medal diabetics, perfect after 25 years, almost uniformly were controlled rigidly for the first few years of their disease. Calories count more than the relative percentages of carbohydrate, protein and fat.

The advent of the sulfonamide drugs is of great importance, apart from their possible intrinsic value, because they focus attention on the necessity for better dietetic control. The recent simplification of methods for testing the urine will have a similar action.

Hope for diabetics lies in providing facilities for continued supervision and care throughout life at reduced costs. The Hospital Teaching Clinic, now being erected in Boston, and others like it, is our answer to this demand. Teaching in this Hospital Teaching Clinic will take precedence over nursing, and is far cheaper. At present, the young and hopeful diabetic requiring little attention is charged the same as the elderly patient with complications demanding almost hourly nursing attention. The young diabetic with a bright future, now carries on his back the expense of an elderly diabetic whose life expectancy is short.

Résumé: Le diabète est une maladie importante à cause du grand nombre de diabétiques et ce nombre augmentera encore jusqu'à ce que dans tous les pays la durée de vie moyenne ait atteint l'âge auquel le diabète est le plus fréquent. Le nombre des complications augmente quand le contrôle est insuffisant. Cette durée de contrôle est de 21 ans quand la maladie débute avant 40 ans, 16 ans quand elle apparait entre 40 et 60 ans et 10 ans quand la malade a dépassé la soixantaine. 70% de 210 malades dont le diabète avait débuté dans la jeunesse et qui sont mort de 1950 à 1955 avaient les reins entrepris. Le manque de contrôle de l'état du métabolisme est dû à la négligence dans les examens des urines, à la rareté des consultations médicales et au fait qu'on ne tient pas suffisamment compte des règles de Naunyn en suivant des régimes trop riches au début de la maladie. Tous les diabétiques qui étaient encore en bonne santé après 25 ans ont suivit un régime très sévère durant les premières années de leur maladie. Le nombre total des calories a plus d'importance que le rapport des hydrates de carbonnes, des protéines et des graisses.

L'introduction d'antidiabétiques appartenant au groupe des sulfamidés a, en plus de sa valeur thérapeutique propre, l'avantage d'obliger à mieux mettre le régime au point. La simplification des examens des urines telle qu'elle est connue depuis peu, contribue aussi à faciliter cette mise au point.

Le pronostic dépend de la disposition du malade à se laisser contrôler toute sa vie durant et à restreindre son régime. A cet effet on a créé à Boston une consultation spéciale où le malade reçoit des conseils et est instruit au sujet de sa maladie. Cette instruction du malade est plus importante que les soins et est plus économique. Le jeune diabétique à bon pronostic, paye actuellement autant que le vieux diabétique avec des complications dont l'état nécessite des soins toutes les heures. Le jeune diabétique avec un avenir prometteur supporte les frais du vieux diabétique à courte durée de vie.

Anschr. d. Verf.: Boston (Mass.), USA, Joslin Clinic, 81 Bay State Road.

Rolle der Nebennierenrinde bei der Entstehung verschiedenartiger Blutgefäßveränderungen

von *Hans Selye*, M. D., D. Sc., Ph. D., D. Sc. Hon. (Windsor), F. R. S. (C), Prof. und Direktor des Institutes für experimentelle Medizin und Chirurgie, Université de Montréal, Canada

Zusammenfassung: Aus einer kurzen Zusammenfassung der einschlägigen Literatur geht hervor, daß Mineralokortikoide im Tierexperiment eine Periarteriitis nodosa und eine maligne Nephrosklerose hervorrufen können. Die Periarteriitis kann durch gleichzeitige Verabreichung von Glukokortikoiden — z. B. Cortisolacetat (COLA) — verhindert werden, während die Nephrosklerose gleichzeitig verstärkt wird. Wachstumshormon ruft unter denselben Versuchsbedingungen wohl schwere Nephrosklerose und Hochdruck, aber keine Periarteriitis hervor, vielleicht weil es gleichzeitig sowohl die Sekretion von Mineralo- als auch von Glukokortikoiden fördert. Auf jeden Fall wird gerade die nephrotoxische Wirkung von STH (zum Unterschied zu fast allen anderen typischen Wachstumshormonwirkungen) durch die Adrenalektomie vollkommen verhindert. Die Ausbildung von hyalinisierenden Blutgefäßveränderungen in- und außerhalb der Niere hängt also weitgehend von den NNR-Hormonen ab.

An Hand von neuen experimentellen Studien an weißen Ratten, die für Mineralokortikoidwirkungen besonders „konditioniert" wurden (einseitige Nephrektomie und NaCl-reiche Nahrung), wird nun gezeigt, daß eine verhältnismäßig kurze Behandlung mit Calciferol — die normalerweise in Herz, Niere und Aorta keine nennenswerten morphologischen Veränderungen hervorruft — bei den mit Cortisolacetat behandelten Ratten schwere Nierenveränderungen und Kalkablagerungen in der Aorta erzeugt. Gleichzeitige Behandlung mit DOCA verstärkt noch die so erzeugten hyalinen Veränderungen in der Niere und im Herzen, aber sie hat auf die Aortenverkalkung kaum einen Einfluß. DOCA allein führt unter diesen Umständen beim Calciferol-behandelten Tier wohl zur Ausbildung von hyalinisierender Nephrosklerose und hyalinen Knötchen im Myokard, aber nicht zur Aortenverkalkung.

Als Zufallsbefund wird das besonders häufige Auftreten von sogenannten „Venenkissen" in den mittelgroßen Nierenvenen der mit COLA, DOCA und Calciferol behandelten Ratten beschrieben.

Alle diese Versuche geben uns neue Belege für die Auffassung, daß die verschiedensten Krankheitserscheinungen — und insbesondere Gefäßveränderungen — durch Variationen des Blutkortikoidspiegels in qualitativ verschiedener Weise beeinflußt werden können.

Die für das Leben unentbehrlichen Nebennierenrindenhormone — für die ich den Gruppennamen **„Kortikoide"** vorschlug (1) — können schwere pathologische **Veränderungen in den Blutgefäßen** hervorrufen. Dies wurde zuerst bei den mit Desoxycorticosteronacetat (DOCA) überdosierten Hühnchen beobachtet, da diese während der ersten Tage des Lebens gegenüber Mineralokortikoiden ganz besonders empfindlich sind. Schon nach kurzer Behandlung mit DOCA entwickelt sich beim Hühnchen ein nephroseartiges, mit Ödembildung einhergehendes Syndrom, das später in eine schwere, tödlich verlaufende Nephrosklerose übergeht. Gleichzeitig steigt der Blutdruck, und das Herz sowie die großen Blutgefäße, insbesondere die Aorta, werden hypertrophisch (2).

Trotz aller unserer Bemühungen konnten derartige Veränderungen anfänglich bei Säugetieren mit DOCA nicht hervorgerufen werden, weil diese gegen Mineralokortikoidvergiftung viel resistenter sind als Vögel. Es stellte sich jedoch heraus, daß man durch einseitige Nephrektomie und Verabreichung von 1% NaCl als Trinkflüssigkeit Säugetiere fast ebenso empfindlich gegenüber Mineralokortikoiden machen kann, wie es Vögel schon normalerweise sind. Derartige sensibilisierende (ebenso wie auch desensibilisierende) Maßnahmen bezeichnen wir in der Endokrinologie gewöhnlich als „Konditionierung" gegenüber Hormonwirkungen. Bei Ratten, die auf diese Weise für Mineralokortikoide besonders konditioniert waren, gelang es, mit DOCA eine maligne Glomerulo- und Angiosklerose der Niere, Hochdruck, typische Periarteriitis nodosa (besonders in den Mesenterial-, Gehirn- und Herzgefäßen) und eine schwere, oft tödlich verlaufende Myokarditis zu erzeugen. Diese maligne Nephrosklerose und Periarteriitis nodosa sind in ihrer histologischen Struktur den entsprechenden Krankheitserscheinungen des Menschen durchaus ähnlich, aber die Myokardknötchen unterscheiden sich in gewisser Hinsicht von denen, die wir gewöhnlich bei der akuten rheumatischen Myokarditis sehen. Es entstehen im Tierexperiment zwar ganz regelmäßig Anitschkow-Zellen und hyaline Ablagerungen, aber die typischen polynukleären Zellen des Aschoff-Knötchens sind nur selten zu finden (3).

Angesichts dieser Beobachtungen war es naheliegend, sich zu fragen, ob eine endogene Hypersekretion von Kortikoiden bei der Pathogenese der sogenannten **Kollagenkrankheiten des Menschen** eine Rolle spielen könnte. Diese Möglichkeit erschien uns um so wahrscheinlicher, als es sich herausstellte, daß der Mensch — ebenso wie alle bisher darauf untersuchten Versuchstiere — während der verschiedensten Stressituationen mit einer erhöhten Kortikoidproduktion reagiert. Es wurde daher folgende Arbeitshypothese formuliert: Im Laufe des allgemeinen Adaptationssyndromes wird das Hypophysen-Nebennierensystem aktiviert, als Teilerscheinung einer Anpassungsreaktion gegenüber den verschiedenen Stressoren (psychische Erregungen, Infektionen, Intoxikationen, Kälte usw.), denen der Mensch im Laufe des Lebens ausgesetzt ist. Dies ist ein an sich nützliches Abwehrphänomen, das die Resistenz gegenüber Stressoren erhöht, aber unter gewissen Bedingungen kann es auch schädliche Wirkungen, insbesondere auf Blutgefäße und Niere ausüben. Es handelt sich hier anscheinend um eine Entgleisung einer natürlichen Abwehrreaktion, die — ebenso wie z. B. gewisse serologische Abwehrreaktionen — unter bestimmten Bedingungen pathogen wirken kann (4).

Diese **Gefäße und Nieren schädigenden Wirkungen des DOCA** sind höchstwahrscheinlich an seine mineralokortikoide Aktivität gebunden. Andere Mineralokortikoide (wie z. B. die Substanz „S" von Reichstein [5], das 9-[α]-Chlorocortisol [6], das Aldosteron [7] und besonders das außerordentlich hochaktive, erst vor einigen Monaten synthetisierte 2-Methyl-9-[α]-fluorocortisol [8]) wirken ebenso, während typische Glukokortikoide (wie Cortisol oder Cortison [9]) keine derartige Wirkung ausüben. Zwar können Glukokortikoide die nephrotoxische Aktivität von Mineralokortikoiden erhöhen, aber wenn sie allein verabreicht werden, rufen sie selbst bei „optimal" konditionierten Ratten keine Nephrosklerose oder Myokarditis hervor.

In anderen Beziehungen besteht bekanntlich ein gegenseitiger **Antagonismus zwischen Mineralo- und Glukokortikoiden;** so z. B. erzeugt DOCA bei der Ratte Periarteriitis nodosa, während COLA diese Wirkung verhindert (9). Auch verschiedene andere Entzündungsprozesse, die Entwicklung lymphatischer Organe (10), die anaphylaktoide Entzündung der Ratte (11) und das Körperwachstum im allgemeinen (12) werden durch Mineralo- und Glukokortikoide im entgegengesetzten Sinne beeinflußt. Die Niere stellt hier zweifellos eine Ausnahme dar.

Nun regt das ACTH aber fast ausschließlich die Glukokortikoidproduktion der NNR an, und wir wissen noch nicht genau, wie die Mineralokortikoidproduktion der Rindenzellen reguliert wird. Wenn unsere Hypothese der pathogenen Dysproportionen zwischen Mineralo- und Glukokortikoiden richtig ist, so müssen diese NNR-Wirkstoffe voneinander unabhängig produziert werden können. In diesem Zusammenhang ist es interessant, daß bei der für Mineralokortikoidwirkungen konditionierten Ratte das **Wachs-**

tumshormon (STH) fast ebenso nephrotoxisch wirkt wie Mineralokortikoide (9). Wie DOCA blockiert es auch die Wirkung von Glukokortikoiden in bezug auf das Wachstum mancher Tumoren (13, 14, 15), die anaphylaktoide Entzündung der Ratte (11), das Körperwachstum im allgemeinen (12) und die Entwicklung lymphatischer Organe (10). Aber STH kann (im Gegensatz zu DOCA) nur bei der intakten und nicht bei der adrenalektomierten Ratte Nephrosklerose und Hochdruck hervorrufen (16, 17).

Merkwürdigerweise stellt in dieser Beziehung die Niere wieder eine Ausnahme dar, da die klassischen Wirkungen von STH (Förderung des Körperwachstums, der Entzündungsprozesse und der Entwicklung von lymphatischen Organen) durch die Nebennierenexstirpation nicht verhindert werden. Man gewinnt den Eindruck, daß STH außer seinen typischen direkten Wirkungen auf das Wachstum auch noch (wenigstens in Anwesenheit der Hypophyse) sowohl die Mineralo- als auch die Glukokortikoidproduktion der NNR anregt. Dies würde erklären, warum STH beim konditionierten Tier zwar sehr starke Nephrosklerose, aber kaum Periarteriitis nodosa hervorruft, da ja bei gleichzeitiger Anwesenheit von Mineralo- und Glukokortikoiden die nierenschädigende Wirkung verstärkt, aber die Entstehung von Periarteriitis nodosa verhindert wird.

Vor kurzem konnten wir nun feststellen, daß die Kortikoide auch auf den **Kalkstoffwechsel** und insbesondere auf pathologische Kalkablagerungen in der Niere antagonistisch einwirken können. So zeigte es sich, daß bei Ratten, die als Trinkflüssigkeit 1% Na_2HPO_4 erhielten, sich in der Zona intermedia der Niere ganz regelmäßig Kalksalze ablagern und daß diese Verkalkung durch Glukokortikoide verhindert, durch Mineralokortikoide hingegen verstärkt wird (18, 19). Die durch Sublimatvergiftung normalerweise hervorgerufene Nierenverkalkung wird durch diese Kortikoide auch im gleichen Sinne beeinflußt (20). Es ergibt sich nun die Frage, wie die Kortikoide auf pathologische Gefäßverkalkungen einwirken, und ob sie vielleicht auch beim Entstehen der Arteriosklerose des Menschen eine Rolle spielen können.

Als Testobjekt für derartige Studien benutzen wir die durch Calciferol (bestrahltes Ergosterin) bei der Ratte hervorrufbaren Mönkebergsklerose-ähnlichen Gefäßveränderungen (21).

Material und Methoden

Wir benutzten zu diesem Zwecke 80 weibliche Ratten des Sprague-Dawley-Stammes, die zu Versuchsbeginn ein durchschnittliches Körpergewicht von 100 g (93—110 g) hatten und in 8 Gruppen von je 10 Ratten unterteilt wurden. Die gesamte Versuchsanordnung ist in der Tabelle dargestellt.

Bei allen Ratten der Gruppen 5—8 wurde am ersten Versuchstag zwecks Konditionierung die rechte Niere durch einen Lumbalschnitt unter Äthernarkose entfernt. Nach der Operation bekamen diese Tiere 1% Natriumchloridlösung als Trinkflüssigkeit. Die Ratten aller 8 Gruppen wurden ausschließlich mit „Purina Fox Chow" ernährt.

Die Kortikoidbehandlung bestand in einer täglichen Injektion von 1 mg COLA und 1 mg DOCA. Beide Steroide wurden in 0,2 ccm Wasser als Mikrokristallsuspensionen subkutan einmal täglich verabreicht. Calciferol wurde in allen 8 Gruppen in Form einer täglichen subkutanen Injektion von 1 mg in 0,2 cm³ Sesamöl injiziert.

Als Indikator der Diurese wurde die tägliche Flüssigkeitsaufnahme der Tiere gemessen, während die Ansammlung von Aszites und Pleuraflüssigkeit am Versuchsschluß in einer Skala von 0 bis +++ geschätzt wurde.

Alle Tiere wurden am elften Versuchstag durch Chloroform getötet. Sofort darauf wurden Niere, Herz und der Arcus aortae in einer neutralen 10%igen Formaldehydlösung fixiert, um einen Verlust von Kalzium zu vermeiden. Die Organe wurden dann in Paraffin eingebettet und mit der v.-Kossa-Methode auf Kalzium histochemisch untersucht.

Die folgende Tabelle gibt die Durchschnittswerte aller Messungen, wo angezeigt, zusammen mit dem Standardfehler der Bestimmungen.

Einfluß der Kortikoide auf das durch Calciferol hervorgerufene Krankheitsbild

(Die Tiere aller 8 Gruppen wurden, wie im Text beschrieben, mit Calciferol behandelt)

Gruppe	Hormonbehandlung	Körpergew. zu Versuchsschluß g	Wasserverbrauch cm³	Flüssigkeit in Pleura u. Peritoneum	Niere		Herz Hyalinose	Aorta Verkalkung
					Hyalinose	Verkalkung		
1	keine	109±3,5	35±0,7	0	0	0	0	0
2	COLA	84±1,6	37±1,8	0	0	0	0	0
3	DOCA	115±4,4	43±1,0	0	0	0	0	0
4	COLA + DOCA	80±2,2	40±1,7	0	0	0	0	0
5	keine, nur Kond.*)	100±4,5	66±4,0	0	0,5	0,1	0	0
6	COLA + Kond.*)	77±1,5	72±3,6	2	2	0,2	2	2
7	DOCA + Kond.*)	96±4,9	76±4,8	2	2,2	0,1	2,1	0,2
8	COLA + DOCA + Kond.*)	97±6,3	105±5,3	1,4 (Ödem)	3	1,8	3	2,5

*) = Konditioniert für die nephrotoxische Wirkung durch einseitige Nephrektomie und 1% NaCl als Trinkflüssigkeit.

Versuchsergebnisse und Diskussion

Wie aus der Tabelle zu ersehen ist, haben die mit COLA behandelten konditionierten Tiere am meisten an Körpergewicht verloren (Gruppe 6), während der **Wasserumsatz** bei den mit beiden Kortikoiden behandelten konditionierten Ratten (Gruppe 8) am höchsten war. Es sei hier bemerkt, daß während der letzten Versuchstage in dieser Gruppe sehr schwere subkutane Ödemansammlungen entstanden, und auch in den nur mit COLA (Gruppe 6) oder nur mit DOCA (Gruppe 7) injizierten konditionierten Ratten war eine Wasseransammlung im Peritoneum und in der Pleura klinisch nachweisbar, indem der Bauch stark anschwoll und die Atmung sehr angestrengt und schwerfällig wurde. Bei der Autopsie stellte sich dann heraus, daß tatsächlich in den letzten drei konditionierten Gruppen (die mit Kortikoiden behandelt wurden) außerordentlich starke Flüssigkeitsansammlungen in Pleura und Peritoneum vorlagen.

Die histologische Untersuchung der **Nieren** wies bei keiner der nichtkonditionierten Ratten nennenswerte Veränderungen und insbesondere keine Verkalkungen auf, was ja angesichts der relativ schwachen Calciferol- und Hormondosierung sowie der kurzen Versuchsdauer nicht überraschend ist (Gruppen 1—4). Bei den konditionierten Kontrollratten fanden wir nur spurenweise Hyalinisierung gelegentlicher Glomeruli mit wenigen hyalinen Zylindern in den gewundenen Nierenkanälchen und spärlichen Kalkablagerungen, besonders in den gewundenen Harnkanälchen der Zona intermedia. Besonders auffällig waren alle diese Veränderungen bei den gleichzeitig mit COLA und DOCA behandelten konditionierten Ratten (Gruppe 8). Hier fanden wir auch eine merkwürdige Veränderung in den Nierenvenen, die nur bei ganz besonders akut verlaufender, hormonal hervorgerufener Nephrosklerose zu finden ist (22), nämlich die Ausbildung von sogenannten „Venenkissen". Dies sind merkwürdige Wülste, die sich besonders in der Wand der mittelgroßen Nierenvenen ausbilden und entweder mit flacher Basis der Wand ansitzen oder sich polypenartig von der Wand abschnüren. Da man in diesen Nieren auch oft kleine wandständige Venenthromben findet, ist es verleitend, die „Venenkissen" als organisierte Thromben anzusehen. Demgegenüber sei jedoch hervorgehoben, daß bei den meisten dieser „Venenkissen" das Endothel ungeschädigt ist und eine gut organisierte, regelmäßige bindegewebsartige Vorwölbung umschließt. Erst später scheint in derartigen Strukturen zentral eine sekundäre Hyalinisierung einzutreten. Es ist

daher durchaus möglich, daß eine fortschreitende Hyalinisierung die Degeneration derartiger Strukturen einleitet, so daß die hyaline Nekrose endlich die Oberfläche erreicht, das Endothel zerstört und dadurch für Thrombosenbildung prädisponiert (Abb. 1—5) *).

Erwähnenswert ist auch die Ausbildung von kleinen Nierensteinen bei den gleichzeitig mit COLA, DOCA und Calciferol behandelten Ratten der Gruppe 8. Diese schienen von den verkalkten Zylindern auszugehen, ganz in Übereinstimmung mit der Randallschen Theorie der Nierensteinbildung. Bekanntlich nimmt Randall (23) an, daß Gewebsschädigungen in der Region der Nierenpapille zur Bildung von verkalkten Zylindern führen, die sich dann allmählich von der Papille abschnüren. Das Epithel wird schließlich nekrotisch, und das so entstandene verkalkte Geschwür wird ein Prädispositionsort für die sekundäre Ablagerung von Harnsalzen, die dann zu größeren Konkretionen anwachsen und schließlich frei ins Nierenbecken abgestoßen werden. Dieser Prozeß der Abschnürung von verkalkten Gewebsteilen auf der Nierenpapille war auch bei unseren Versuchstieren regelmäßig nachweisbar (Abb. 7—9).

Nebenbei sei hier bemerkt, daß unter dem Einfluß kombinierter Behandlung mit Calciferol und Kortikoiden auch ausgedehnte **Kalkablagerungen in der Magenschleimhaut** entstehen können (24). In der hier beschriebenen Versuchsreihe waren solche Verkalkungen besonders in der Gruppe 8 auffällig (Abb. 6). Dieses Phänomen ist zweifellos durch die kombinierte Einwirkung von Calciferol und Kortikoiden entstanden, da es bei dieser Dosierung und Versuchslänge bei den nicht mit Kortikoiden behandelten Calciferolkontrollen (Gruppe 5) nicht vorhanden war.

Im **Herzmuskel** waren charakteristische hyalinisierte Knötchen nur bei den Ratten der Gruppen 6—8 vorhanden; merkwürdigerweise waren diese Granulome fast niemals verkalkt.

Schon makroskopisch waren dagegen in der **Aorta** — besonders im Arcus aortae, aber oft bis in die untere Thoraxregion hinunter — weitgehend verkalkte harte Platten zu sehen. Histologisch wiesen diese die typischen Charakteristika der Mönkebergsklerose auf. Hier war Hyalinisierung und Granulombildung niemals vorhanden (Abb. 10—12). Die Intensität dieser Aortensklerose war bei den nur mit COLA behandelten konditionierten Ratten der Gruppe 6 vielleicht etwas schwächer ausgebildet als bei denen, die außerdem noch DOCA bekamen (Gruppe 8), aber in dieser Beziehung war ein Antagonismus zwischen den zwei Kortikoiden nicht mit Sicherheit nachweisbar. DOCA allein prädisponierte jedenfalls unter diesen Umständen für die Aortenverkalkung nicht (Gruppe 7), obwohl, wie bekannt, gerade dieses Mineralokortikoid, in höherer Dosis und während längerer Zeit verabreicht, bei derartig konditionierten Ratten schwere Periarteriitis nodosa mit Gefäßhyalinisierung hervorruft.

Diese Versuche stützen an Hand neuer Beispiele die allgemeine These, daß die verschiedensten Krankheitsveränderungen weitgehend vom Blutspiegel der Kortikoide abhängen können.

Es sei hier besonders hervorgehoben, daß das Cortison die Ablagerung von Kalksalzen bei den mit Phosphat gefütterten Ratten in der Niere verhütet, während es die durch Calciferol bedingte Aortenverkalkung verstärkt. Die Tatsache, daß die Einwirkung des Cortisons auf den Kalkstoffwechsel so weitgehend von konditionierenden Faktoren abhängig ist, kann vielleicht auch die anscheinend im Gegensatz stehende Beobachtung von Hanssler (25) und Fanconi (26) erklären. Während Fanconi an Hand von klinischen Beobachtungen das Cortison als Antagonisten von Vitamin D und rachitisbegünstigend ansieht, fand Hanssler im Tierversuch das Gegenteil.

DK 612.453 : 613.13

Diese Versuche wurden zum Teil mit Hilfe der „Gustavus and Louise Pfeiffer Research Foundation" ausgeführt.

*) Die Abb. s. S. 1037.

Cortisolacetat („Cortril") wurde durch die Pfizer Laboratories, Desoxycorticosteronacetat („Cortrate") durch die „Schering Corporation" und „Calciferol" durch Charles E. Frosst & Co. zur Verfügung gestellt.

Schrifttum: 1. Selye, H.: Pharmacological classification of steroid hormons. Nature, 148 (1941), S. 84. — 2. Selye, H.: Production of nephrosclerosis by overdosage with desoxycorticosterone acetate. Canad. Med. Ass. J., 47 (1942), S. 515. — 3 Selye, H. u. Pentz, E. I.: Pathogenetical correlations between periarteriitis nodosa, renal hypertension and rheumatic lesions. Canad. Med. Ass. J., 49 (1943), S. 264. — 4. Selye, H.: Der heutige Stand der Stress-Konzeption. Münch. med. Wschr., 95 (1953), S. 426. — 5. Selye, H.: Production of hypertension and hyalinosis by desoxocortisone. Brit. Med. J. (1950), S. 203. — 6. Selye, H.: On the toxicity of 9(α)-fluorocortisol and 9(α)-chlorocortisol. J. Clin. Endocr., Springfield, 15 (1955), S. 384. — 7. Selye, H. u. Bois, P.: Morphologische Studien über den Synergismus zwischen dem somatotropen Hormon (STH) und den Mineralcorticoiden. Virchows Arch. path. Anat., 327 (1955), S. 235. — 8. Selye, H. u. Bois, P.: The anticortisol action of 2-methyl-9(α)-fluorocortisol. Proc. Soc. Exper. Biol. Med., im Druck. — 9. Selye, H.: Stress. Acta Inc., Montreal (1950). — 10. Selye, H. u. Bois, P.: On the design of experiments to appraise the rôle of the adrenals in biologic reactions. Im: Fourth Annual Report on Stress, S. 533 (H. Selye u. G. Heuser), Acta Inc., Montreal (1954). — 11. Selye, H.: Empfindlichkeit gegen Dextran bei total nephrektomierten Ratten. Zschr. Immunitätsforsch., 112 (1955), S. 363. — 12. Robert, A. u. Klärner, P.: Wirkung von Adaptationshormonen auf Urethan-Lungentumoren der intakten Maus. Arch. Geschwulstforsch., im Druck. — 14. Klärner, P.: Wirkung von Adaptationshormonen auf Urethan-Lungentumoren der adrenalektomierten Maus. Zschr. Krebsforsch., im Druck. — 15. Selye, H.: Experimentelle Studien über die Wirkung von Adaptationshormonen (STH, Cortisol) auf transplantierbare Geschwülste. Zschr. Krebsforsch., 60 (1955), S. 316. — 16 Selye, H.: Rôle of somatotrophic hormons in the production of malignant nephrosclerosis, periarteriitis nodosa and hypertensive disease. Brit. Med. J., 1 (1951), S. 263. — 17. Selye, H. u. Bois, P.: Indispensability of the adrenals for the nephrosclerotic actions of hypophyseal preparations. Endocrinology, 58 (1956), S. 739. — 18. Selye, H. u. Bois, P.: Effect of corticoids upon the resistance of the kidney to an excess of phosphates. Amer J. Physiol., im Druck. — 19. Selye, H. u. Bois, P.: On the participation of the adrenal cortex in the production of experimental nephrocalcinosis. Acta Endocrinol., im Druck. — 20. Selye, H. u. Bois, P.: Effect of corticoids upon the resistance of the kidney to sublimate intoxication. J. Lab. Clin. Med., im Druck. — 21. Selye, H.: Morphologische Studie über die Veränderungen nach Verfütterung von bestrahltem Ergosterin (Vigantol) bei der weißen Ratte. Krankheitsforsch., 7 (1929), S. 289. — 22. Selye, H. u. Bois, P.: Über den Einfluß des Thyroxins auf das durch Corticoide bedingte Hyalinose-Syndrom. Virchows Arch. path. Anat., im Druck. — 23. Randall, A.: The origine and growth of renal calculli. Ann. Surg., 105 (1937), S. 1009. — 24. Selye, H. u. Bois, P.: On the rôle of corticoids in conditioning the gastric mucosa to certain toxic actions of ergocalciferol. Brit. J. Nutr., im Druck. — 25. Hanssler, H.: Über den Einfluß der Nebennierenrinde auf das Knochenwachstum von Vitamin-D-frei ernährten Ratten. Klin. Wschr., 34 (1956), S. 646. — 26. Fanconi, G.: 62. Tagung der dtsch. Gesellsch. f. innere Medizin in Wiesbaden.

Summary: A brief synopsis of the literature indicates that mineralocorticoids can produce periarteritis nodosa and malignant nephrosclerosis in animal experiments. This periarteritis can be inhibited by simultaneous treatment with glucocorticoids—e. g., cortisol acetate (COLA)—while, at the same time, the nephrosclerosis is aggravated. The somatotrophic hormone (STH) produces intense nephrosclerosis and hypertension under these same circumstances, but no periarteritis, perhaps because it stimulates the secretion of both mineralo- and glucocorticoids. In any event, it is precisely the nephrotoxic action of STH (in contradistinction to most of the typical growth-hormone actions), which is completely abolished by adrenalectomy. The development of hyalinizing blood-vessel lesions in and outside the kidney thus largely depends upon the corticoid hormones.

Recent experiments on albino rats, which were specially conditioned to mineralocorticoid actions (by unilateral nephrectomy and a NaCl-rich diet), show that short treatment with calciferol—which normally does not produce any noteworthy changes in the heart, kidney or aorta—induces pronounced renal lesions and calcium depositions in the aortae of rats simultaneously treated with COLA. Concurrent administration of desoxycorticosterone acetate (DOCA) further increases the hyalin changes thus produced in the kidney and the heart, but fails to affect the calcium deposition in the aorta. DOCA alone causes hyalinizing nephrosclerosis and hyalin nodules in the myocardium of calciferol-treated rats, but no aortal calcification.

As an accidental finding, the unusually frequent occurrence of so-called "venous cushions" is described in the medium-sized renal veins of rats treated with COLA, DOCA and calciferol.

All these observations give us further evidence in favour of the concept that the most diverse disease manifestations—and particularly vascular lesions—can be qualitatively altered through variations in the blood-corticoid level.

Résumé: Une courte revue de la littérature montre qu'on peut provoquer chez l'animal périartérite noueuse et une néphrosclérose maligne en administrant des minéralo-corticoïdes. On peut empêcher l'apparition de la périartérite noueuse en administrant simultanément des gluco-corticoïdes, par exemple de l'acétate de corticol (COLA), tandis que la néphrosclérose est aggravée. L'hormone de croissance (HST) provoque, dans les mêmes conditions d'expérience une néphrosclérose grave et de l'hypertension, mais pas de périartérite noueuse, peut-être parce qu'elle stimule en même temps la sécrétion des minéralo-corticoïdes et des gluco-corticoïdes. L'action néphrotoxique de l'HST est complètement abolie par la surrénalectomie (à l'encontre de presque toutes les autres actions typiques de l'hormone de croissance). L'apparition de dégénéres-

cence vasculaire hyaline dans et en dehors des reins dépend donc en grande partie des hormones cortico-surrénaliennes.

Des études expérimentales récentes ont montré que chez des rats blancs qui avaient été spécialement préparés pour l'étude de l'action des minéralo-corticoïdes (néphrectomie unilatérale, régime riche en chlorure de sodium) un traitement durant un temps relativement court au calciférol, qui ne provoque normalement pas d'altérations morphologiquement visibles du cœur, des reins et de l'aorte, fait apparaître des lésions graves des reins et des dépots calcaires dans l'aorte quand ces rats reçoivent aussi de l'acétat de cortisol. Une administration simultanée d'acétate de désoxycorticostérone (DOCA) renforce encore les lésions de dégénérescence hyaline dans les reins et le cœur, mais n'influence pas d'une façon notable les dépots calcaires dans l'aorte. Le DOCA seul provoque dans ces conditions chez le rat recevant du calciférol une néphrosclérose avec dégénérescence hyaline et des nodules hyalins dans le myocarde, mais pas de calcification de l'aorte.

On a trouvé en outre chez les rats qui recevaient du COLA, du DOCA, et du calciférol, des altérations dans les veines de rénales de calibre moyen appelées «coussins veineux».

Toutes ces expériences sont de nouveaux arguments en faveur de la conception admettant que les phénomènes pathologiques les plus variés et surtout les altérations vasculaires, peuvent être influencés qualitativement de diverses façons par des variations du taux des corticoïdes dans le sang.

Anschr. d. Verf.: Montréal, Kanada, Université de Montréal, Case Postale 6128.

Endotheliale Konstitution und Rheumatismus

von Prof. Dr. med. *G. Frontali*, Rom

Zusammenfassung: Auf Grund seiner persönlichen klinischen und experimentellen Forschungen und derjenigen seiner Mitarbeiter über eine Reihe von Krankheiten, welche weitgehend die Endothelien der Kapillaren der Körperoberfläche, der glomerulären Wundernetze, der Synovialmembranen und der hämatoenzephalen Schranke betreffen, hat der Verfasser (seit 1933) den Begrift der endothelialen Diathese aufgestellt und diese als eine besondere Veranlagung verschiedener Endothelien, durch morphologische und funktionelle Veränderungen bzw. durch Deformierung und Exsudation auf mannigfaltige Substanzen entzündlicher Herkunft, sowie jener, die der Interreaktion zwischen Antigen und Antikörper bei allergischer Diathese entstammen, zu reagieren.

Unter den endothelialen Syndromen,welche diese Empfindlichkeit und Solidarität oberflächlicher sowie tiefgelegener Endothelien als Beispiele erklären, wird im folgenden besonders der Gelenkrheumatismus im Kindesalter hervorgehoben, vom Gesichtspunkt der endothelialen Veranlagung studiert und mit weitgehenden Untersuchungen belegt.

Es gibt bekanntermaßen eine Reihe von Krankheiten, welche weitgehend die Endothelien der Kapillaren der Körperoberfläche, der Darmschleimhaut und der glomerulären Nierennetze, wie auch die Endothelien der Lymphgefäße und Drüsen, der Synovialmembranen und jener, die die hämatoenzephalische Schranke darstellen, betreffen.

Diese Beschwerden können als **„endotheliale Syndrome"** bezeichnet werden und unter ihnen können wir die Serumkrankheit, die athrombopenische Purpura oder Schönlein-Henochsche Krankheit, den Scharlach, die glomeruläre Nierenentzündung, den Rheumatismus und die Chorea anführen.

Sie zeigen in ihren Reaktionen eine allen oben genannten Endothelien gemeinsame Neigung und Solidarität, die sich durch morphologische und funktionelle Veränderungen verschiedenen schädlichen Ursachen gegenüber äußern.

Bei allen angeführten Krankheiten hat die **Untersuchung der Oberflächenkapillaren** mehr oder weniger bedeutende Veränderungen gezeigt.

Ich beziehe mich hier auf die Untersuchungen, die wir seit 1920 nicht nur mittels der klinischen Kapillaroskopie gemacht haben, sondern auch auf diejenigen über die Zerbrechlichkeit und Durchlässigkeit der Kapillaren, über den endokapillaren Druck, die Dauer der hervorgerufenen Quaddel, die Absorptionsfähigkeit des Dermas (nach Careddu) und die lymphagoge Tätigkeit verschiedener Substanzen, sowie über die Wirkung des Histamins und der Hyaluronidase.

Also ein Komplex von zusammenlaufenden und derart eingerichteten Methoden, die sich gegenseitig kontrollieren und bei fachlich richtiger Anwendung auch stichhaltige Resultate erbrachten, die den berechtigten, und auch von unserer Seite vorgebrachten Kritiken gegen die alleinige Kapillaroskopie widersprechen konnten.

☆

Was die Haut anbelangt, so ist die vaskuläre Einheit von der in einer Dermapapille enthaltenen Kapillarschlinge gegeben. Die Schlinge, bestehend aus einer endothelialen Röhre, ist von silberpräzipitierenden Fasern (Volterra) umgeben, von den Verlängerungen der Perizyten (Rouget) umfaßt und vom papillären Kollagen umschlossen, wodurch ein vollständiger Stützapparat gebildet wird.

Veränderungen dieser Stütze können Formveränderungen der Kapillarschlingen verursachen und durch Nachgeben der Wandung variköse Erweiterungen der Gefäße, sowie auch eine Verringerung ihres Widerstandes hervorrufen.

Eine ähnliche Verminderung des Gegendrucks der umliegenden Gewebe auf die endotheliale Wand kann entstehen: 1. mittels der Anwendung einer kleinen Saugglocke, welche Hämorrhagiepunkte auftreten läßt, 2. mittels der Hyaluronidase, die die Verflüssigung der Grundsubstanz des perikapillaren Bindegewebes bewirkt, 3. mittels Histamin, das zu einer Blutkongestion der Schlingen führt und eine Erhöhung ihrer Durchlässigkeit bewirkt. Andere Beispiele brauchen in diesem Zusammenhange hier wohl nicht angeführt zu werden.

Die Kapillarschlinge in der jeweiligen Papille stellt ein biologisches Reaktiv dar, das gegen verschiedene Einflüsse empfindlich ist, die sowohl auf die Kapillarwand als auch auf das umliegende Bindegewebe wirken, nämlich auf traumatische, aktinische, toxische oder anaphylaktische Weise, und zwar verschiedenartig je nach dem betroffenen Individuum mit konstitutionell, persönlich oder familiär bedingten Eigenschaften.

Man braucht nur die individuellen Eigentümlichkeiten der Reaktionen auf dermographische Reize zu berücksichtigen, wie sie sich bei Insektenstichen und bei verschiedenen Hautreaktionen zeigen, wie man sie anwendet, um die unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber bestimmten Antigenen (Tuberkulin, Hydatidenflüssigkeit, Blütenstaub und andere Allergene) zu erkennen.

Es gibt Menschen, Angehörige bestimmter Familien, die dadurch auffallen, daß sie sich durch eine eigentümliche Gefäßschwäche auszeichnen und schon von frühester Kindheit an unter den Zeichen der **exsudativen Diathese** (Czerny 1905) leiden, das heißt, an einer ausgesprochen zur urticaria factitia neigenden Dermographie und zu einer serösen Ausscheidung aus den Hautgefäßchen auf Grund verschiedener Ursachen, wie Jucken und Kratzen, was dann — anstatt kleiner linearer hämatischer Krusten — serumartige Absonderungen hervorruft, welche zu bernsteinfarbigen Krusten gerinnen. Auf diese Weise entstehen die konstitutionellen Ekzeme.

Den klinischen makroskopischen, mit größter Sorgfalt durchgeführten Beobachtungen Czernys haben wir durch die Untersuchung der Oberflächenkapillaren eine mikroskopische und experimentelle Basis gegeben. Auf diese Weise konnten kapillaroskopische Veränderungen festgestellt werden: Verlänge-

rung und Windung des Scheitelpunktes und des venösen Astes der Haarnadelschlingen mit Verdrehung ihrer Achse und abnormaler Anastomosenbildung. Die erhöhte Zerbrechlichkeit der Kapillaren wird durch Verabreichung weder von Askorbinsäure noch von Rutin oder Citrin beeinflußt.

Um solche Veränderungen zu erklären genügt die von Czerny vorgeschlagene Hypothese einer Gefäßneurose in keiner Weise, da sie ja nur die kleinen präkapillären Arterien und den Blutzufluß zu den Schlingen betreffen würde.

Man muß indessen auch eine Veränderung der endothelialen Wand der Schlingen und ihre ungewöhnliche Empfindlichkeit voraussetzen.

Diese Empfindlichkeit besteht letzten Endes in einer Neigung zu Entzündungserscheinungen durch unterschwellige Reizungen. Neueste Untersuchungen über die biochemischen Faktoren der Entzündungsprozesse haben die Bedeutung von in den Geweben vorhandenen Mechanismen als Ursache für derartige, untereinander ähnliche Erscheinungen gegenüber verschiedenen Ursachen, wie traumatische, thermische, toxische, infektiöse und allergische Faktoren bewiesen.

Die verschiedenartigsten Ursachen der Entzündungsprozesse wirken durch ein Freiwerden von Substanzen in den beschädigten Geweben, welche auf die Kapillaren einwirken im Sinne einer Erweiterung, einer größeren Durchlässigkeit und auf die Leukozyten (Leukotaxin), indem sie eine positive Chemotaxis ausüben. Mit anderen Worten, sie befreien in den Geweben selbst die tatsächlich entzündlichen Faktoren, die also autogen, das heißt, dem Individuum eigen und für seine Konstitution charakteristisch sind. Menkin, Duthie und Chain erkennen in einem Polypeptid die Substanz, die Gefäßerweiterung, Erhöhung der Permeabilität und chemotaktische Einwirkungen auf die Leukozyten auszuüben geeignet ist. Ursachen, die in der Lage sind, einen entzündlichen Prozeß hervorzurufen (zum Beispiel Histamin und Leukotaxin), haben also einen gemeinsamen Angriffspunkt für ihre Wirkung: das Gefäßendothelium. Dieser Mechanismus ist bereits fertig in allen Geweben gelagert und wird in einigen hierfür anfälligen Personen durch unterschwellige Reize ausgelöst.

Was hier über die Entzündungen im allgemeinen gesagt wurde, kann für die seröse Entzündung, welche von Eppinger klinisch und von Rössle vom anatomisch-pathologischen Standpunkt aus untersucht wurde, im besonderen wiederholt werden. Sie ist an Veränderungen der Kapillarwände gebunden und durch eine erhöhte Durchlässigkeit nicht normaler Lymphe charakterisiert und zeigt eine an Proteinen angereicherte Absonderung, die sich der Interstitialflüssigkeit zufügt.

Um die Lehre der serösen Entzündung durch Beispiele zu erläutern, beruft sich Eppinger auf die gleichen Krankheiten, die wir bereits (im Jahre 1933) als endotheliale Syndrome betrachteten, nämlich die Serumkrankheit, die glomeruläre Nierenentzündung und den akuten Gelenkrheumatismus.

Wenn wir berücksichtigen, daß die Interstitialflüssigkeit, die sich zwischen dem kapillaren Endothel und den Gewebezellen befindet, ein Ultrafiltrat des zirkulierenden Plasmas darstellt, welches in Menge und Zusammensetzung von der Unversehrtheit der Kapillarwände abhängig ist, kann man wohl verstehen, daß die Lymphe, die Zerebrospinalflüssigkeit und die von der differenzierten Schicht der Membrana synovialis abgesonderten Gelenkflüssigkeit quantitative und qualitative Eigenschaften aufweisen können, welche an die endotheliale Konstitution gebunden sind.

Außer der Neigung auf unterschwellige Reize mit Entzündungserscheinungen zu reagieren, welche die exsudative Diathese kennzeichnet, müssen wir nun auch die Veranlagung zur Antikörperbildung gegen Antigene, für die der normale Mensch nicht anfällig ist **(allergische Diathese)**, in Erwägung ziehen.

Schon Heidenhain hatte als „Lymphagoga zweiten Grades" Peptone, Polypeptide und andere Proteinderivate (der Muskeln von Schaltieren, des Ovalbumins, der Erdbeerextrakte usw.) bezeichnet und als Urtikariaerreger infolge ihrer Befähigung die Kapillardurchlässigkeit zu verändern aufgefaßt.

Dieselben Spaltprodukte der Proteine: Pepton und ganz besonders Histamin, können im höchsten Grade Schocksymptome hervorrufen. Die pathogenetische Basis desselben, sowie des anaphylaktischen Schocks, ist eine abnorme, sehr verbreitete Durchlässigkeit der Kapillaren mit Plasmorrhoe und starker Verringerung des kreisenden Plasmas.

Die von allergischer Diathese befallenen Menschen (auf Grund persönlicher oder familiärer Veranlagung) mit der Fähigkeit, spezifische Antikörper gegen sonst wirkungslose Antigene zu bilden, zeigen infolge der Reaktion zwischen Antigen und Antikörper die Freisetzung kapillaripeter mit histaminähnlichen Wirkungen behafteter oder auf ungestreifte Muskeln aktiver Substanzen, welche die verschiedenartigen Symptome der allergischen Beschwerden von der Urtikaria bis zum Asthma und der Serumkrankheit bewirken.

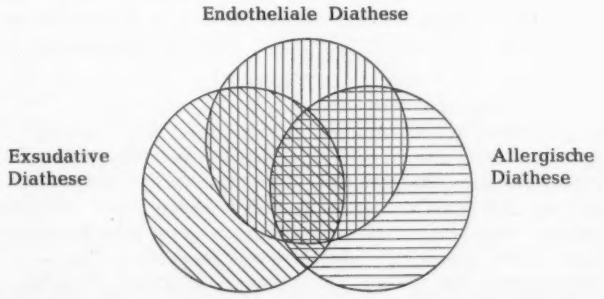
☆

Eine dritte Veranlagung, die hier berücksichtigt werden muß, ist jene, die das **endotheliale Substrat** betrifft, auf das die kapillaripeten Substanzen entzündlicher Herkunft einwirken, sowie auch jene, die der Interreaktion zwischen Antigen und Antikörpern bei der allergischen Diathese entstammen.

Tatsächlich tritt die Empfindlichkeit bestimmter Personen (aus bestimmten Familien) gegenüber den zwei genannten Typen der kapillar-wirksamen Substanzen deutlich in Erscheinung mit Auswirkungen, welche die Solidarität der kapillaren Endothelien, der glomerulären Wundernetze, der synovialen Membranen und der hämatomeningealen Schranke voraussetzen.

In diesem Falle offenbart sich die Veranlagung durch morphologische und funktionelle Veränderungen bzw. durch Deformierung und Exsudation.

Dieser Empfindlichkeit und Solidarität vieler endothelialer Elemente habe ich für richtig gehalten, die Bezeichnung endotheliale Diathese zu geben, und den krankhaften Erscheinungen, die von ihnen ausgehen, die Bezeichnung endotheliale Syndrome.



Exsudative Diathese: Die in den Geweben schon vorbereiteten Entzündungsvorgänge werden durch unterschwellige Reize frei gemacht.

Allergische Diathese: Veranlagung zur Antikörperbildung gegen Antigene, auf die der normale Mensch nicht anfällig ist.

Endotheliale Diathese: Hinfälligkeit der Endothelien der Kapillaren, der glomerulären Wundernetze, der synovialen Membranen und der hämatomeningealen Schranke gegenüber verschiedenartigen Schäden.

Schematische Darstellung der 3 Diathesen in ihren wechselseitigen Beziehungen

Jede einzelne dieser drei Diathesen kann getrennt für sich vorkommen, wie auch zwei von ihnen gleichzeitig, zum Beispiel die exsudative und die allergische Diathese (jedesmal, wenn der Doppelname Ekzem-Asthma vorkommt). Diese beiden letztgenannten Formen wirken sich besonders in Personen mit endothelialer Diathese aus, die also ein besonders labiles und empfindliches endotheliales Substrat gegenüber entzündlichen und allergischen Reizen haben.

☆

Nach dieser Einleitung über die drei Konstitutionen wollen wir uns nun einem dieser endothelialen Syndrome zuwenden: dem **Rheumatismus.**

Soweit es sich um die Ätiologie handelt, müssen wir endogene und exogene Faktoren getrennt betrachten. Trotz zahlreicher und gründlicher mikrobiologischer Forschungen ist noch kein exogenes Agens des Gelenkrheumatismus entdeckt worden. Man hat bisher verschiedene Keime dafür verantwortlich gemacht, besonders Streptokokken (hämolytische Streptokokken der Gruppe A) und Viren, welche entweder einen unmittelbaren Einfluß oder eine indirekte allergische Wirksamkeit auszuüben scheinen.

Nach der Streptokokkentheorie von Poynton und Payne (1900) wären die Streptolysine verantwortlich für die hämolytischen Eigenschaften der oben genannten Streptokokken und erzeugten im menschlichen Organismus die Bildung von Antistreptolysinen, welche sich in starker Konzentrierung in 77% aller Rheumatiker finden.

Es wurde auch eine Hyaluronidase im hämolytischen Streptokokkus der Gruppe A vermutet, weil bei den an dieser Infektion Erkrankten eine Antihyaluronidase gefunden wurde.

Wir müssen auch den Begriff der fokalen Infektionen erwähnen, die von verschiedenen unspezifischen Keimen hervorgerufen werden können, das heißt, von attenuierten pyogenen Kokken verschiedener Lokalisation (Rachenhöhle, Mandeln, Nebenhöhlen der Nase, Gallen- und Harnwege) bei besonders dazu veranlagten Individuen.

Diese Theorie hatte gegen 1930 (Assmann) großen Beifall gefunden, ohne daß es jedoch möglich gewesen wäre, die Anwesenheit von Bakterien in den befallenen Gelenken nachweisen zu können. Andererseits hat ja auch die antifokale Therapie nur mittelmäßige Ergebnisse gezeitigt.

Bliebe also noch die Virustheorie, und hierbei ist nur zu sagen, daß ein Virus als Erreger der Krankheit bisher nicht festgestellt werden konnte. Versuche direkter Infizierung mittels eines perikardischen Exsudats im Perikardium und in den Gelenkhöhlen von Affen vorgenommen, direkt und nach dem Versuch einer Übertragung in die Chorion-Allantois-Membrane, sind negativ verlaufen. So sind auch Versuche einer Übertragung von Mensch zu Mensch ohne Erfolg geblieben.

☆

Gegenüber der noch immer bestehenden Schwierigkeit, die mikrobische Ursache des Rheumatismus zu definieren und experimentell die Übertragung der exogenen Ansteckung zu beweisen, hat man versucht, die Grundlagen einer endogenen Ätiologie festzulegen, als der Fähigkeit auf dem konstitutionellen Boden einer individuellen und familiären Veranlagung in bezug auf die bisher unbestimmte exogene Ursache, mit rheumatischen Erscheinungen zu reagieren. Die Spezifität der exogenen Ursache scheint durch die Aschoffschen Knötchen bestätigt zu werden. Diese bestehen aus einem Grundgebilde von Zellabfällen in fibrinoider Schwellung, von mononukleären und eosinophilen Zellinfiltraten, in deren Mitte man große Zellen mit mehreren Kernen (Riesenzellen) von Gefäßendothelien abstammend, umgeben von Fibroblasten, Plasmazellen, weißen Blutkörperchen, in der Mehrzahl Lymphozyten, beobachtet. Neben den Knötchen von Miliargröße bemerkt man auch Knoten bis zur Größe einer Linse oder Erbse: größere Maynetsche Knötchen, kleinere Granula von Coates. So wird der „Rheumatismus nodosus" charakterisiert.

Die Vorstellung einer endogenen Ätiologie ist auf jahrhundertelange klinische Erfahrung gegründet und ist vor kurzem mit statistischen Daten von Wilson bewiesen worden, nach denen sich die Veranlagung zum Rheumatismus wie ein rezessiver Mendelscher **Erbfaktor** überträgt.

Bei Zwillingspaaren hat Irving-Jones im Jahre 1933 in 54 eineiigen Paaren 34% Übereinstimmung, in 56 zweieiigen Paaren nur 4,5% Übereinstimmung nachweisen können.

Was aber ist hier eigentlich vererblich? Man hat von der **„rheumatischen Diathese"** gesprochen und sie als etwas anderes hingestellt, als die neuroarthritische Diathese der Vergangenheit. Wenn sie aber nicht besser definiert werden kann, wird sie zu einer Tautologie, in der genau das behauptet wird, was zu beweisen gewesen wäre.

Nach Heimer soll es bei Rheumatikern anatomisch ähnliche Stigmata wie bei der asthenisch-hypoplastischen Veranlagung geben. Koster spricht dabei von einer „reizbaren Konstitution" und versteht darunter eine Erhöhung der Gegenwirkungen auf verschiedene Reize hin und kommt damit der Auffassung einer exsudativen Diathese ziemlich nahe. Tatsächlich gibt es besonders veranlagte Personen, die in ihrer frühesten Kindheit unter lymphatisch-exsudativer Diathese gelitten haben, mit dem Auftreten von Hautekzemen, von Wucherung des lymphatischen Gewebes im Waldeyerschen Ring und seiner Neigung zu Entzündungen (Adenoid- und Mandelentzündungen).

Meinerseits sind im Jahre 1933 als Grund der exsudativen Diathese und der rheumatischen Krankheit einige morphologische und reaktive Besonderheiten von Elementen mesenchymalen Ursprungs, das heißt von endothelialen Elementen der Kapillaren der Körperoberfläche und der kleinen Synovialmembranen, sowie auch der hämatoenzephalischen Schranke beobachtet worden. Darum ist der Begriff der endothelialen Konstitution und Diathese von mir geprägt worden.

Neuerdings, und zwar auf Grund der Forschungen von Rössle und Klinge, neigt man dazu, in der rheumatischen Krankheit nicht mehr eine Herz- und Gelenkkrankheit zu sehen, sondern eine vaskuläre Erkrankung. Windischbauer (1949) erkennt, daß das Problem der Rheumaerkrankung vorwiegend ein Gefäßproblem ist, eigentlich ein „Kapillarproblem". Von hier aus bis zum Begriff der so lange vorher aufgebauten endothelialen Diathese ist es nur ein kurzer Schritt.

☆

Wie ist nun eigentlich der **Begriff der endothelialen Diathese innerhalb der Rheumaerkrankung** überhaupt entstanden? — Im Jahre 1925 konnte ich durch die Beobachtung der Kapillaren der Körperoberfläche feststellen, daß bei Kindern mit exsudativ-lymphatischer Diathese und mit Mandelhypertrophie, in Verbindung mit einer Streptokokken-Angina, schwere kapillare Veränderungen an der Körperoberfläche auftraten, deren Erscheinen von einer glomerulären Nierenentzündung oder von Gelenkrheumatismus oder von beiden Krankheitserscheinungen gefolgt war.

Die Untersuchung der Haargefäße während der Fieberperiode zeigte eine Hyperämie des subpapillaren Netzes und der papillaren Schlingen. In dieser Phase der Oberflächenhyperämie traten schon Veränderungen der Schlingen auf (verlängert, mit Krümmungen des venösen Astes, abnormen Anastomosen, auffallend erhöhte kapillare Zerbrechlichkeit), ganz ähnlich, wie es sich bei der exsudativen Diathese zeigt.

Nach Ende der Fieberperiode war aber der Grund erblaßt, das subpapillare Netz war auf wenige feine Abzweigungen reduziert und deutlich traten die an den Schlingen hervorgerufenen Schäden in Erscheinung: Eine Verlängerung der Schlinge mit abnormer Annäherung ihrer Spitze an den bogenförmig geschweiften Saum der Nagelfalte, der den Rand der Papillen darstellt; eine verlängerte Haarnadelform an der Ellenbeuge, wo man eigentlich eine Kommaform der in Verkürzung erscheinenden Schlingen erwarten sollte; überall geschlängelte, spiral- oder knäuelartig gewundene Schlingen mit spindel- oder sackförmigen Erweiterungen am Scheitel oder am venösen Aste derselben; abnorme Anastomosen zwischen dem arteriellen und dem venösen Aste und zwischen zwei eventuell nahe beieinander liegenden Arterienästen.

In einem Drittel der Fälle können Ödeme des Papillarkörpers festgestellt werden (mit verschwommener Sichtbarkeit der Gefäße). In einem Drittel zeigten sich perikapillare Hämorrhagien.

Bei den betroffenen Gelenken sind die Veränderungserscheinungen ausgeprägter: es werden hämorrhagische Muffbildungen um die subpapillaren Gefäße und Blutaustritte an den Spitzen der Schlingen beobachtet. Gleichzeitig zeigt sich die Fragilität der Gefäße von — 200 auf — 50 Hg erhöht. Man kann somit den graduellen Übergang bis zur rheumatischen Peliose verfolgen.

Diese Veränderungen beziehen sich auf den Gelenkrheumatismus in seiner akuten Form, bevor sich eine rheumatische Karditis feststellen läßt. Die Veränderungserscheinungen des kapillaren Kreislaufs bei den rheumatischen Kardiopathien sind dagegen viel umfangreicher, besonders bei den nicht kompensierten. Zu diesen Bedingungen kommen noch eine Kongestion und ein erhöhter Druck in den Kapillaren (von 90 bis 100 auf 120 bis 160 mm H_2O) hinzu, sowie eine Verringerung des arteriellen Drucks und eine venöse Druckerhöhung (mit der Methode von Moritz und Tabora).

Das Studium der kapillaren Zirkulation am Nagelfalz im Vergleich mit dem humeralen Arteriendruck liefert ein Kriterium, um die Wirksamkeit des Kreislaufs beurteilen zu können, und zwar an der Stelle, wo er seinen Nutzen bringen soll, nämlich im kapillaren Bett.

Wir haben also Veränderungserscheinungen, seien sie konstitutionell bedingt, seien sie nachträglich erworben, zu Lasten des Endothels der kleinsten peripherischen Gefäße beim Gelenkrheumatismus und bei der Glomerulonephritis festgestellt.

Man findet häufig die Meinung vertreten, daß zwischen Mandelentzündung (durch Streptokokken) einerseits und glomerulären und artikulären Veränderungen andererseits die Verbindung durch eine Nieren- oder eventuell auch Gelenk-Mejopragie gegeben ist. Aber dieser Ausdruck leistet eigentlich nichts anderes, als auf Griechisch das zu wiederholen, was hier erklärt werden sollte, ohne damit dem Ziele auch nur einen Schritt näher zu kommen.

Auf Grund unserer eigenen Beobachtungen wird die Verbindung vielmehr dargestellt durch eine besondere Empfindlichkeit und Solidarität zwischen den Kapillar-Endothelien der Oberfläche und den tiefer gelegenen, zwischen den glomerulären Wundernetzen der Nieren und den Kapillaren der Synovialmembranen der Gelenke.

Eine Bestätigung in anatomischer und physiologischer Hinsicht zu dieser Theorie ist durch die Untersuchungen Franceschinis (aus der Schule von Chiarugi) über die Feinstruktur der Synovialmembran des Menschen erbracht worden. Diese läßt einen wenig vaskularisierten Typ unterscheiden, der einfach dazu beiträgt, die Gelenkhöhlen zu umgrenzen, und einen retikulo-histiozytären Gewebstyp von größerer funktioneller Bedeutung, der aus retikulo-endothelialen Elementen besteht, die sich im engen Zusammenhang mit der perikapillaren Adventitia gebildet haben (und zwar nicht nur der Blut- sondern auch der Lymphgefäße), und die durch eine ausgesprochene granulopexische Fähigkeit ausgezeichnet sind. Die Schranke also, die das zirkulierende Blut von der Synovialhöhle trennt, besteht vorwiegend aus dem kapillaren Endothel und dem eventuell vorhandenen Bindegewebe, von dem es umgeben wird.

Dieser besondere Abschnitt des retikulo-endothelialen Systems übt eine bakteriopexische Tätigkeit aus und eine Fixierung verschiedener Antigene, wie sie für bestimmte mesenchymale Elemente charakteristisch ist. Das kann die elektive Fixierung verschiedener Bakterien im artikulären Raume erklären (Meningo-, Strepto-, Pneumo- und Gonokokken) von Antigenen, die durch Toxine oder heterogene Proteine dargestellt sind, oder auch von Produkten der Interreaktion zwischen bestimmten Antigenen und den betreffenden Antikörpern auf die Synovialmembran (wie z. B. bei den Gelenkserscheinungen der Serumkrankheit).

Die **Synovia** ist ein Produkt des retikulo-histiozytären Teils der Synovialmembran, die mittels ihres aus retikulärem Bindegewebe und Kapillaren gebildeten Stromas dazu beiträgt, den wässerigen Teil und die Elektrolyte der Synovia auszuscheiden, während Elemente, die sich abtrennen und auflösen, in Schleim verwandelt werden, und so den Ursprung der organischen Komponenten ergeben.

Jede Veränderung des retikulo-histiozytären Gewebes auf Grund von bakteriellen, toxischen oder allergischen Einflüssen, führt zu Veränderungen des Kreislaufs innerhalb des dichten Blut- und Lymphkapillarnetzes, das es durchzieht, zu transsudativen und exsudativen Erscheinungen, die auf die Menge und die Zusammensetzung der Synovia auch ohne Anwesenheit von Keimen (außer im Falle von purulenter Arthritis) ihre Einflüsse zeigen und damit Reize auf zahlreiche Nervenenden ausüben. Solche Reize beeinflussen dann auch das Gleichgewicht zwischen Absonderung und Resorption der Synovia und rufen daher lebhafte Schmerzen hervor.

In der differenzierten synovialen Schicht treten also Blut- und Lymphkapillaren sowie auch das adventitielle Bindegewebe, das ihre Wände umkleidet, als wichtige, aufbauende Elemente auf.

Die Gefäßendothelien bilden im allgemeinen also ein auswählendes Diaphragma zwischen der zirkulierenden Flüssigkeit und den zellulären Elementen oder den serösen Höhlen, wichtig für den Nahrungsaustausch und die Verteidigung gegen zirkulierende giftige Substanzen. Eine schwache Konstitution der Endothelien kann in gleicher Weise die Oberflächenkapillaren, die glomerulären Netze, die Kapillaren der Synovialmembranen, wie auch die hämato-meningeale Schranke in Mitleidenschaft ziehen.

Auf Grund dieser konstitutionellen Schwäche können auch verschiedene Schäden einwirken, die jene Syndrome hervorrufen, die ich als endotheliale Syndrome bezeichnet habe, wie die Serumkrankheit (Antigen: heterogenes Protein), die anaphylaktoide oder rheumatoide Purpura (von Schönlein-Henoch), der Scharlach (mit folgender allgemeiner Kapillaropathie, glomerulärer Nierenentzündung, Scharlachrheumatismus), die nach Angina auftretende glomeruläre Nephritis, der Gelenkrheumatismus, die rheumatische Peliose (Krankheitserscheinung verbunden entweder mit Streptokokkeninfektion des Typs A oder mit einer direkten bzw. allergischen Virusaktion).

Dieser Begriff, in dem der Rheumatismus eine wichtige Stelle einnimmt, erlaubt die Unterscheidung zwischen einem permanenten Teil der Krankheit, der durch die konstitutionellen bzw. erblichen Anlagen dargestellt wird, und einem zufälligen und entfesselnden Teil, dargestellt durch einen bisher nicht bestimmten Schaden, der sowohl eine bakterielle als auch eine virale oder anaphylaktische Ursache haben könnte.

☆

Eine von mir und meinen Mitarbeitern im Jahre 1949 durchgeführte Untersuchung von 413 Fällen **rheumatischer Kardiopathie,** die in den vergangenen 15 Jahren in unserer Klinik beobachtet worden waren, hat in 76 der sorgfältiger untersuchten Fälle (von denen $^3/_4$ oder 76% zwischen 10 und 25 Jahren lagen) das Vorhandensein von Oberflächenkapillarsymptomen gezeigt, mit einer erhöhten Zerbrechlichkeit der Kapillaren in 86% der Fälle.

Wenn wir die sekundären Zirkulationsstörungen beiseite lassen und auch die unkompensierten Herzkrankheiten, so müssen die anderen Veränderungen der Oberflächenkapillaren der permanenten Gefäßschwäche zugeschrieben werden, die von einer konstitutionellen Anlage ausgehen, denn sie reichen über das jugendliche Alter (von 10 bis 25 Jahren) hinaus, während die ersten Anzeichen schon auf ein Alter von 5 bis 10 Jahren zurückreichen.

In mindestens 18 der 76 untersuchten Fälle konnten eine vorangegangene Scharlacherkrankung festgestellt werden (16mal vor dem ersten Rheumaanfall, zwei andere Male hinterher), eine Krankheit also, die ein „endotheliales Syn-

drom" darstellt und mit schweren morphologischen und funktionellen Veränderungen der Oberflächen- und Tiefenkapillaren verbunden ist, sowie der glomerulären Netze und der Endothelien der kleinen Gelenkserosen bis zum sogenannten Scharlachrheumatismus und der Anregung zum Gelenkrheumatismus und der rheumatoiden Purpura (von Schönlein-Henoch).

In 9 Fällen von 76 haben sich außerdem Anzeichen von Chorea bemerkbar gemacht und damit die Labilität eines anderen endothelialen Systems gezeigt, nämlich des der hämatoenzephalische Schranke.

☆

Wir müssen uns nun also fragen, ob die **Prophylaxe gegen den Rheumatismus** — als ein soziales Problem aufgefaßt, und solange eine Bekämpfung des Krankheitskeims in seiner wirklichen Gestalt nicht möglich ist — sich nicht zweckmäßigerweise auf die Feststellung richten muß, wer Träger der besonders dazu neigenden anormalen Konstitution ist, um ihn mit den Mitteln zu behandeln, die hier angeführt werden:

1. Beseitigung der infektiven (Streptokokken-) Herde des Waldeyerschen Rings und Ausheilung des Mundrachenraumes.

2. Verbesserung der kapillaren Resistenz und der endothelialen Reaktionen mittels Inkreten, Vitaminen und pharmakologischen Agentien (wobei eine wahre Kapillarpharmakologie entstanden ist), wie Ca und Ca-fixierende Vitamine, Askorbinsäure, Citrin, Vitamin P, Rutin usw.

3. Desensibilisierung gegenüber den verschiedenen Antigenen spezifisch oder mittels der neuen anti-histaminischen Therapie, oder aber durch Verminderung der Antikörperproduktion und der Gewebsempfindlichkeit mit Cortison, ATCH und auf indirektem Wege auch mittels endothelialer Arzneimittel.

4. Antihyaluronidasische Wirkung mit Salizylsäure (nur in vivo) oder Cortisonbehandlung (auch in vitro).

5. Entfernung der Kinder ärmerer Kreise aus dem Mikroklima der feuchten und überfüllten Keller- oder Dachwohnungen, um für sie somit, durch klimatische Einflüsse, eine angemessene Übung der Anpassungskräfte der Oberflächengefäße zu gewährleisten. DK 616 - 002.77 : 612.014.5

Schrifttum: Czerny: Mschr. Kinderhk., 4 (1905), S. 1. — Eppinger: Die seröse Entzündung, Berlin, Springer 1935. — Frontali: Atti del IX. Congr. Ped. Ital. 1920 (Trieste), S. 314. — Ders.: Riv. clin. pediatr. (1921), S. 525; (1922), S. 1 u. S. 449; (1926), S. 1; (1928), S. 81. — Ders.: Arch. pat. clinica med., 6 (1927), S. 1. — Ders.: I capillari del Bambino, Verlag L. Cappelli, Bologna (1927). — Ders.: Atti del XIII. Congr. Ped. Ital. 1927 (Napoli). — Ders.: Jahrb. Kinderhk., 130 (1930), S. 62. — Ders.: Septième Congrès des Pédiatres de langue française, Strasbourg, oct. 1931. Vol. des Communications, S. 115. — Ders.: Riforma med. (1935), 28, S. 1. — Ders.: La constitution endothéliale. VI. Congrès Internat. de Pédiatrie, Zurich, 1950, S. 31. — Ders.: Annales Nestlé (1950), H. 1. — Holland u. Meyer: Münch. med. Wschr., 66 (1919), S. 1191. — Klinge: Erg. allg. Path., Bd. 27. — Mertz: Mschr. Kinderhk., 18 (1920), S. 13. — Rössle: Verh. Dtsch. Path. Ges. (1934), S. 152. — Rössle: Virchows Arch. path. Anat., 311 (1943), S. 252.

Summary: Three different kinds of diathesis are to be distinguished, the exudative, the allergic, and the endothelial diathesis. These three constitutional forms can occur separately as well as simultaneously. The endothelial diathesis is characterized by a familial sensitivity of the capillaries (greater permeability and fragility) of certain persons to inflammatory and allergic stimuli. The site of these processes can be the capillary endothelia, the glomerular networks, the synovial membranes, and the haemato-meningeal border. Among others, one of the endothelial syndromes is rheumatism, which leads to changes at the capillaries of the endothelia and of the synovial membranes of the joints due to bacterial, toxic, and allergic influences. These results in exudative manifestations, quantity and composition of synovia are changed, which leads to irritation of the nerve endings and gives rise to pains. As to the aetiology of rheumatism, a constitutional basis and an accidentally inducing factor must be distinguished. The prophylaxis against rheumatism consists of elimination of infectious foci, improvement of capillary resistance, desensitization, anti-hyaluronidasic therapy, and training of the adaption capacity.

Résumé: A côté de la diathèse exsudative et de la diathèse allergique, on distingue encore une diathèse endothéliale. Ces trois formes constitutionnelles peuvent survenir séparément ou réunies. La diathèse endothéliale est caractérisée par une sensibilité familiale des capillaires (perméabilité et fragilité augmentée) à des irritations inflammatoires et allergiques survenant chez certaines personnes. Ces processus peuvent se dérouler au niveau de l'endothélium des capillaires des touffes glomérulaires, des membranes synoviales et de la barrière hématoméningée.

Le rhumatisme entre autres, fait partie du syndrome endothélial. On voit ici des altérations des capillaires, des endothéliums et des membranes synoviales des articulations à la suite d'influences bactériennes, toxiques et allergiques. Cela donne lieu à des phénomènes exsudatifs, la quantité et la composition du liquide synovial sont changées, ce qui donne lieu à une irritation des terminaisons nerveuses qui est alors la cause des douleurs. On doit donc distinguer dans l'étiologie du rhumatisme une prédisposition constitutionnelle et un facteur déclanchant fortuit. La prophylaxie du rhumatisme consiste en une élimination des foyers infectieux, une amélioration de la résistance capillaire, une désensibilisation et une augmentation de la capacité d'adaptation.

Anschr. d. Verf.: Rom, Clinica Pediatrica, Università di Roma.

Aus der Marquette University School of Medicine und dem Milwaukee County General Hospital

Das nephrotische Syndrom in diagnostischer und therapeutischer Sicht

von *Robert D. Taylor*, M. D.

Zusammenfassung: Das nephrotische Syndrom mit Ödemen, Proteinurie, Hypoproteinämie und Hypercholesterinämie kommt bei intrakapillarer Glomerulosklerose, bei primärer und sekundärer Amyloidose, systematisiertem Lupus erythematodes, Nierenvenenthrombose und in allen Phasen der Glomerulonephritis und Nephrose — die wir als Manifestation der akuten Phase der Glomerulonephritis betrachten — als Komplikation vor. Die Differentialdiagnose kann gewöhnlich auf sorgfältige Anamnese und Laborbefunde aufgebaut werden, jedoch stellt die Nierenbiopsie die zuverlässigste Methode dar, sowie der Nachweis von L.-E.-Zellen und im Falle der Amyloidose eine Leberbiopsie oder eine Biopsie der beteiligten Schleimhäute.

Vielen Patienten (75—80% der Kinder und 40—60% der Erwachsenen) mit diesem Syndrom als Komplikation der Glomerulonephritis und des systematisierten Lupus erythematodes kann durch Behandlung mit Steroiden geholfen werden. Prednison oder Prednisolon (40—60 mg tgl.) werden über 10—30 Tage verabreicht. Die „Geheilten" werden ein Jahr lang beobachtet. Diejenigen, die nicht ganz ausgeheilt werden oder Rückfälle zeigen, bekommen für 1 Jahr nach dem Abklingen des letzten nephrotischen Anzeichens an den ersten 3 Tagen jeder Woche täglich 40 mg des Steroids. Penicillin-V wird in einer Dosis von 250 mg tgl. während dieser Zeit oral zugeführt.

Die darauf nicht ansprechenden Patienten werden mit Stickstoff-Lost (0,1 mg/kg Körpergewicht) i.v. an 4 aufeinanderfolgenden Tagen behandelt. Kommt es innerhalb 3 Tagen zu keiner Diurese, so wird diese Behandlung 3mal wiederholt, sobald das Knochenmark es zuläßt. Wir selbst konnten 9 von 22 Kranken mit nephrotischem Syndrom als Komplikation einer Glomerulonephritis „heilen".

Führt keine der obigen Methoden zum Ziel, so wird eine Malariatherapie empfohlen.

Das nephrotische Syndrom, bestehend aus meist großen Ödemen (oft auch in Form eines Anasarkas), Proteinurie, einer Hypoproteinämie mit besonderer Verminderung der Albuminfraktion, und einer Hypercholesterinämie, kann in jedem Alter beobachtet werden, am häufigsten aber im Kindesalter. Seit Brights Zeiten hat es die Ärzte immer beschäftigt. Dieser Symptomenkomplex kommt vor als Komplikation bei interkapillarer Glomerulosklerose, bei primärer und sekundärer Amyloidose, bei Nierenvenenthrombose und in allen Phasen der

Glomerulonephritis (akut - subakut - chronisch) und auch bei der Nephrose, wenn man sie als einheitliches Krankheitsbild betrachten darf. Viele Autoren sind der Ansicht, daß die Nephrose — obgleich selten — eine andere Krankheit als die Glomerulonephritis ist. Wir meinen, daß ein klinisches Zustandsbild mit nachweislichen glomerulären Veränderungen und so häufigem Ausgang mit Nierenversagen und mit Bildern so ähnlich denjenigen der Glomerulonephritis als jene betrachtet werden sollte, solange nichts Andersartiges sicher nachgewiesen ist.

Diagnose: Im allgemeinen machen Krankengeschichte und Laboratoriumsergebnisse die Differentialdiagnose des Grundleidens von Patienten mit nephrotischem Syndrom relativ einfach. So sprechen die Anamnese oder der Nachweis eines Diabetes mellitus bei Patienten mit ausgedehnten Ödemen und Proteinurie stark zugunsten von interkapillarer Glomerulosklerose als Ursache des nephrotischen Syndroms beim Vergleich mit Glomerulonephritis oder Amyloidose. Bei denjenigen Kranken, bei denen das Syndrom als Teil eines systematisierten Lupus erythematodes (L. E.) auftritt, sind die Vorgeschichte oder der Nachweis von Hautveränderungen und Gelenkerkrankungen oder febrile Episoden von großem diagnostischem Wert. Seitdem Haserick und Bortz (1) das L.-E.-Phänomen beschrieben haben, ergibt der Nachweis von L.-E.-Zellen bei Patienten mit nephrotischem Syndrom zweifelsohne die hier zugrunde liegenden Ursachen.

Patienten mit Amyloidose vom sekundären Typ machten gewöhnlich langdauernde, schwächende Erkrankungen mit, die rheumatoide Arthritis und Myelomatose einschließen. Durch eine Nadelbiopsie der Leber oder Niere kann die Diagnose beinahe immer gestellt werden. Der Primärtyp der Amyloidose stellt gewöhnlich eine Schleimhautveränderung des Schlundes oder des oberen Respirationstraktes dar, die einer Biopsie zugänglich ist. Wir haben unlängst eine Patientin behandelt, bei der die Biopsie einer ungewöhnlichen Veränderung der vaginalen Mukosa zur richtigen, wenn auch verzögerten Diagnose führte. Die Kongorotprobe ist bekannt unzuverlässig beim Studium dieser Krankheit.

Bei Patienten mit akuter Glomerulonephritis mit stürmischem Beginn (Hämaturie, Oligurie, Hypertension und Azotämie) 10 bis 14 Tage nach einem Infekt der oberen Luftwege diskutieren Wenige die Gründe des Auftretens eines nephrotischen Syndroms. Ebenso sind diejenigen Fälle leicht erkennbar, die eine Proteinurie und schwere Ödeme aufweisen, welche im Gefolge einer chronischen Nephritis zu arterieller Hypertension, verminderter Filtrationsrate, Rest-N-Erhöhung und Anämie führen. Indessen geben gerade Fälle mit geringstem Urinsedimentbefund, jedoch ausgesprochenen Ödemen und Proteinurie mit Wohlbefinden oder solche mit verhältnismäßig geringer Proteinurie und Wassereinlagerung und gutem Allgemeinbefinden, Anlaß zu schwerwiegenden Meinungsverschiedenheiten. Glücklicherweise erlaubt die Möglichkeit einer Routinenierenbiopsie eine freundschaftliche Lösung vieler dieser Differenzen. Eine jüngste Studie von Parrish und Howe (2) wirft Schlaglichter auf die Nutzlosigkeit solcher Auseinandersetzungen. Diese Autoren wiesen an Hand von Nierenbiopsien nach, daß mit gewöhnlichen klinischen Mitteln eine sichere Diagnose in nur 50% der Fälle chronischer Nierenerkrankungen zu stellen war.

Eine **Nierenvenenthrombose** ist eine seltene, fast immer tödlich endende Krankheit. Gewöhnlich ist sie von Schmerz, Leukozytose und Fieber begleitet. Es scheint nicht nötig, näher darauf einzugehen, denn der Internist kann bei dem ohnehin seltenen Krankheitsbild wenig machen.

Behandlung:

A. Steroide. Die Behandlung des nephrotischen Syndroms richtet sich vor allem auf die Bekämpfung des beschwerlichsten Symptoms, der Ödeme. Was wir bei interkapillarer Glomerulosklerose beobachteten, ist bekanntlich refraktär gegenüber jedweder Behandlung. Die Therapie eines gleichzeitigen Herzversagens und strengste Einschränkung des Kochsalzes in der Nahrung kann zur Verringerung der Flüssigkeitsretention, aber kaum zu deren Kontrolle beitragen. Laufend erscheinen Arbeiten, die den Wert einer Dialyse mit der künstlichen Niere mittels hypertonischer Lösungen zur Ödemeliminierung anpreisen; aber bis jetzt stehen noch keine Ergebnisse zur Verfügung. Bei diesem Syndrom und bei Amyloidose hatten wir mit der Steroidbehandlung kein Glück, und auch in der Literatur finden sich keinerlei Berichte, die ihr das Wort reden könnten.

Unseres Wissens wurden bei Patienten mit Nierenvenenthrombose ACTH, Cortison und verwandte Steroide nie angewandt, kann man doch bei der Natur dieser Läsion von ihnen keine Besserung erwarten. Falls ein systematisierter Lupus erythematodes durch ein nephrotisches Syndrom kompliziert ist, bessern jedoch Cortison und seine Derivate, die zur Beherrschung des Grundleidens verwendet werden, oft das Ödem und die Proteinurie.

Bei Glomerulonephritis in all ihren Phasen mit nephrotischem Einschlag — und wir schließen hier das, was viele als Nephrose betrachten, als Manifestation der akuten Phase der Nephritis ein — lohnt sich eine Steroidanwendung, die oft Erfolge aufweist. Farnsworth (3) behandelte als Erste Patienten mit Glomerulonephritis und nephrotischem Syndrom mit ACTH. Bei manchen beobachtete die Autorin eine vorübergehende Verringerung der Proteinurie und Hämaturie; das eindrucksvollste Resultat war die Ödemausschwemmung, die gewöhnlich nach Absetzen des Medikaments erfolgte. Es ist jetzt gang und gäbe, Patienten, besonders Kinder, abwechselnd mit ACTH, Cortison und dessen Derivaten zu behandeln. Die meisten Versuche wurden mit den beiden älteren Medikamenten durchgeführt, aber seit der Entwicklung von Prednison (4) und Prednisolon haben diese wegen ihrer geringen salzretinierenden Wirkung und der weniger ausgesprochenen Tendenz, cushingartige Veränderungen hervorzurufen, die anderen Hormone weitgehend verdrängt.

Wie bei den meisten chronischen Krankheiten ist es wahrscheinlich am besten, eine Hospitalbehandlung — wenigstens anfangs — durchzuführen. Diese Maßnahme ermöglicht dem Patienten ein leichteres Vertrautwerden mit der Natur seines Leidens und gewährleistet vermutlich für den Verlauf der folgenden Jahre eine bessere Zusammenarbeit. Im Krankenhaus soll die Kochsalzzufuhr auf ½ g täglich beschränkt werden. Messungen des Körpergewichts und der quantitativen Proteinausscheidungen sind täglich durchzuführen. Auch sollten Serumproteine, Blutcholesterin, Hämoglobin, Leukozyten und Harnstoffklärwert in entsprechenden Abständen gemessen werden. Mit der Addisschen Methode (5) ist das Urinsediment wöchentlich zu überprüfen.

Prednison oder Prednisolon wird in 10—15 mg 4mal täglich über 10—30 Tage zugeführt. 75—80% der Kinder und 40—60% der Erwachsenen reagieren mit Diurese und Verminderung der Proteinurie. Einige Kranke verlieren alle Symptome und bleiben fortan gesund, aber die meisten haben einen oder mehrere Rückfälle. Bei einigen kommt es zu fortschreitendem Nierenversagen und Tod in Urämie. Die Behandlung wurde noch nicht lange genug durchgeführt, um erkennen zu lassen, ob sie einen wesentlichen Effekt auf die Sterblichkeitsrate hat. Es ist hingegen bereits bewiesen, daß das Leben ausreichend und lange genug behandelter Patienten lebenswerter ist und daß nicht so häufig Rückfälle auftreten.

Die wenigen Patienten, die für immer erscheinungsfrei bleiben, bedürfen keiner längeren Behandlung, müssen jedoch wöchentlich überprüft werden (Kontrolle der Proteinausscheidung über mindestens 1 Jahr), da die Häufigkeit von Rückfällen so groß ist. Diejenigen aber, die nach der Anfangsbehandlung noch irgendein Krankheitszeichen aufweisen, sollten noch mindestens 1 Jahr lang behandelt werden.

Eine Dauerbehandlung, wie die meisten Kliniken sie durchführen, erstreckt sich über 12 Monate nach der Genesung von dem letzten Rückfall. Das Therapieprogramm verschreibt diesen

Patienten 40 mg Prednison täglich an den ersten 3 Tagen jeder Woche für 1 Jahr, nachdem das letzte nephrotische Symptom festzustellen war. Weitere 4 Jahre lang sollte vierteljährlich der Urin auf Eiweiß untersucht werden; bei jedwedem Wiederauftreten von Proteinurie muß ein neuer Behandlungsgang begonnen werden. Im allgemeinen darf man nach 5 rückfallsfreien Jahren die Erkrankung als geheilt betrachten.

Insofern als die Glomerulonephritis durch Antigen-Antikörper-Reaktion — vermutlich sekundär nach einem Streptokokkeninfekt — zustandekommt und da die Anwendung von Steroiden den Körper für Infektionen empfänglicher macht, glauben wir, daß eine prophylaktische Behandlung, wie sie sich bei rheumatischem Fieber (6) bewährte, auch hier angewendet werden sollte. So gibt es einige Penicillinpräparate, die oral verabreicht wirksam sind. Die Penicillin-V-Derivate sind relativ billig und geben wirksame Blutspiegel auch bei oraler Verabreichung. Wir geben 250 mg täglich während der gesamten Behandlungs- und Überwachungsperiode.

B. Stickstoff-Lost. Für diejenigen Patienten — gewöhnlich Erwachsene —, die auf Steroide nicht ansprechen, mag eine Stickstoff-Lost-Behandlung von Wert sein. Wir sahen nach ihrer Anwendung dramatische Besserungen bei nephrotischen Zuständen. Chasis, Goldring und Baldwin (7) wandten sie zum ersten Male bei Patienten mit chronischer Glomerulonephritis an, in der Hoffnung, sie möge den bei der Genese dieser Erkrankung beteiligten Antigen-Antikörper-Mechanismus hemmen. Die Autoren berichteten über vorübergehende Verringerung der Proteinurie während und unmittbar nach der Behandlung, konnten aber keine vollständige Heilung erzielen. Bei einigen Kranken mit Ödemen war die Ödemausschwemmung sehr eindrucksvoll. Gemäß ihren Anweisungen verwandten wir dieses Medikament bei 22 Patienten — meist Erwachsenen — mit nephrotischem Syndrom und konnten sie 3 bis 6 Jahre nachbeobachten. Die Behandlung war die gleiche wie die der steroidbehandelten, hospitalisierten Gruppe. Stickstoff-Lost wurde in einer Dosis von 0,1 mg/kg Körpergewicht intravenös an 4 hintereinanderfolgenden Tagen verabreicht. Nach jeder Injektion folgte die Infusion einer 5%igen Glukoselösung. Um die medikamentös bedingte Übelkeit herabzumindern, werden 25—50 mg Chlorpromazin vor der Behandlung i.m. verabreicht.

Wenn innerhalb der ersten 3 Tage nach Beendigung der 1. Behandlungsreihe keine Diurese eintrat, wurde eine weitere angeschlossen, sobald das periphere Blut eine Erholung des gehemmten Knochenmarks anzeigte. Gelegentlich kam es erst nach einer 4. Behandlungsserie zu einer Diurese, aber in keinem Fall hatten mehr als 4 Serien Sinn.

Von den 22 behandelten Patienten geht es 9 offenbar nach 4 bis 5 Jahren gut. 4 von diesen waren Erwachsene und zeigten nach der Initialbehandlung keinerlei Rückfälle; die übrigen 5 waren Kinder, und bei ihrer Behandlung traten 8 Rückfälle auf, die eine oder mehrere zusätzliche Behandlungsserien mit Stickstoff-Lost erforderten. Den restlichen 13 Patienten konnte weder durch diese Behandlung noch durch ACTH oder Steroide geholfen werden. 8 davon leben noch, aber mit Zeichen fortschreitender Nierenschädigung. Ihre Ödeme sprechen auf Kochsalzbeschränkung nur schlecht an; ein Patient, ein Arzt, ist zur Kontrolle seiner Ödeme zu Southy-Röhrchen übergegangen. Die letzten 5 Patienten sind an Nierenversagen gestorben.

In der Gruppe mit guten Resultaten unterschieden sich vor der Behandlung die Symptome der Krankheit nicht wesentlich von denen der 8 noch Lebenden, denen nicht geholfen werden konnte. So gibt es, wie im Falle der Behandlung mit Steroiden, keinen Weg, bei Abwesenheit einer Azotämie zu entscheiden, welchem Patienten durch Behandlung geholfen werden kann. Fanden sich Anhaltspunkte eines Nierenversagens, so war die Stickstoff-Lost-Behandlung wertlos. 4 von den 5 Verstorbenen dieser Gruppe hatten Azotämie, Anämie und arterielle Hypertension; der 5. war ein 9j. Junge, der nach 4 Behandlungsserien keine Besserung aufwies und während der ACTH-Behandlung starb. Die Prognose des nephrotischen Syndroms bei Nierenversagen ist im allgemeinen für steroidbehandelte Patienten ungünstig, wenn auch gelegentlich einer dramatisch darauf anspricht, so daß alle Fälle einen Versuch mit Prednison oder Prednisolon verdienen.

Die Behandlung mit Stickstoff-Lost ist viel mühsamer als die mit Steroiden, aber bei den Patienten, die auf die erstere nicht ansprechen, hat sie ihren Platz in der Therapie gewonnen. Erst vor kurzem haben Gairdner und Shute (8) Malaria — wie Janeway (9) Masern — benützt, um **Fieber** hervorzurufen, eine Stress-Reaktion, und konnten über gute Ergebnisse bei einigen Kranken mit nephrotischem Syndrom berichten. Wir selbst haben mit dieser Behandlungsart keinerlei Erfahrung, würden sie aber empfehlen, wenn die obigen Behandlungsmethoden den Therapeuten im Stich lassen.

DK 616.61 - 002/ - 004.4 - 076 - 085

Übersetzt von: Dr. med. W. Ehrengut, München 13, Adalbertstraße 36/III.

Summary: The nephrotic syndrome of edema, proteinuria, hypoproteinemia and hypercholesterolemia complicates intercapillary glomerulosclerosis, amyloidosis of primary and secondary types, systemic lupus erythematosus, renal vein thrombosis, all phases of glomerulonephritis, and nephrosis, which we consider to be a manifestation of the acute phase of glomerulonephritis. Differential diagnosis can usually be made from careful historical and laboratory findings, however, the most dependable method is by renal biopsy, the demonstration of L.E. cells, and, in the case of amyloid disease, biopsy of the liver or involved mucous membranes.

Many patients (75 to 80 percent of children and 40 to 60 percent of adults) with this syndrome complicating glomerulonephritis and systemic lupus erythematosus can be helped by treatment with steroids. Prednisoline or Prednisone 40 to 60 mg. per day are given for 10 to 30 days. Those who are well are followed for 12 months. Those who do not get entirely well or relapse, are given 40 mg. of steroid daily the first three days of each week for a year after the last sign of the nephrotic state has subsided. Penicillin-V, 250 mg. is given daily during this period.

Those who do not respond are treated with nitrogen mustard, 0,1 mg. per kilo of body weight, given intravenously on each of four successive days. If diuresis does not occur within three days this course is repeated three times as soon as the bone marrow will permit. In our hands this has "cured" 9 of 22 patients with the nephrotic state complicating glomerulonephritis.

If neither of these are helpful, treatment with therapeutic malaria has been recommended.

Résumé: On trouve comme complication dans les amyloïdoses primaires et secondaires, le lupus érythémateux systématisé, les thromboses des veines rénales, et dans toutes les phases de la glomérulonéphrite et de la néphrose, que nous considérons comme une manifestation de la phase aiguë de la glomérulonéphrite, le syndrome néphrotique avec oedème, protéinurie, hypoprotéinémie et hypercholestérinémie. On peut généralement faire le diagnostic différentiel en se basant sur une anamnèse soigneuse et les résultats des examens de laboratoire, mais la biopsie rénale est la méthode la plus fidèle, la recherche des cellules de lupus érythémateux et dans les amyloïdoses une biopsie du foie ou d'une des muqueuses qui sont entreprises.

On peut bien soulager les malades (75—80% des enfants et 40—60% des adultes) ayant ce syndrome comme complication d'une glomérulonéphrite ou d'un lupus érythémateux systématisé en administrant des stéroïdes. On donne de la prednison ou de la prednisoline à raison de 40—60 mg par jour durant 10 à 30 jours. On doit alors surveiller les malades guéris durant une année. A ceux qui ne sont pas tout à fait guéris ou qui ont eu des rechutes on donne durant un an les trois premiers jours de chaque semaine 40 mg de stéroïdes par jour. On administre en même temps par la bouche de la pénicilline V à raison de 250 mg par jour.

Les malades qui ne répondent pas à ce traitement reçoivent de l'ypérite azoté (0,1 mg par kg de poids) par voie i.v. durant quatre jours consécutifs. Si la diurèse ne s'améliore pas dans les trois premiers jours, on répète ce traitement jusqu'à trois fois dès que l'état de la moelle osseuse le permet. Nous avons ainsi pu guérir 9 malades sur 22 qui présentaient un syndrome néphrotique comme complication d'une glomérulonéphrite.

Si aucune des méthodes précédantes ne réussit, on conseille de faire de la malaria-thérapie.

Anschr. d. Verf.: Marshfield/Wis., USA, 800 S. Drake.

Theoretische und praktische Probleme der Tollwut

von Prof. Dr. med. G. *Ramon*, Paris

Zusammenfassung: Nach Betrachtungen über die Wirkungsweise der Pasteurschen Virusvakzine gegen die Tollwut und über den Mechanismus der dadurch ausgelösten Immunität befaßt sich der Autor mit der sanitären Situation der Tollwut, die heutzutage ein Problem erster Ordnung darstellt. In dieser Arbeit werden die Maßnahmen besprochen, die nach dem heutigen Stand der Wissenschaft zur Bekämpfung der Lyssa der Tiere und dadurch indirekt der Menschen verfügbar sind. Da die letztere Erkrankung die Folge der ersteren ist, muß man vor allem festhalten:

1. Daß allein strenge und strikt durchgeführte sanitäts polizeiliche Maßnahmen (Tötung jedes tollwütigen Hundes und der Hunde, die mit tollwutverseuchten Tieren in Kontakt gewesen waren, Einfangen streunender Hunde, Ausrottung ungezähmter für Tollwut empfänglicher Tiere, Quarantäne bei der Einfuhr usw.) es in der Vergangenheit zahlreichen Ländern ermöglichten, sich von Tollwut freizuhalten. Derartige Maßnahmen müssen auch noch jetzt bei der Bekämpfung der tierischen Tollwut die erste Rolle spielen.
2. Daß die Tollwutschutzimpfung, die vornehmlich in Form einer „inaktiven" Vakzine zur Anwendung kommen soll, in bestimmten Fällen eine wirksame Ergänzung der sanitätspolizeilichen Maßnahmen darstellt. Dennoch kann die Impfung ihre Wirkung nur in Verbindung mit diesen Maßnahmen zeigen.
3. Daß es für den Erfolg der präventiven Behandlung des tollwutinfizierten Menschen von Bedeutung ist, sich der spezifischen Sero-Vakzination (mit Tollwutserum von sehr hohem Antikörpergehalt [Antivirus], Injektionsbehandlung neben örtlicher Anwendung an der Bißwunde) in Kombination mit einer „inaktiven" Vakzine zu bedienen.

Die wesentlichste Rolle bei der Bekämpfung der Tollwut fällt somit sanitätspolizeilichen Maßnahmen zu. Daher sind in jedem Land alle Anstrengungen, um mit dieser Seuche fertig zu werden, in erster Linie auf die sorgfältigste Durchführung dieser Maßnahmen zu richten, die dann in bestimmten Fällen durch den Gebrauch der Schutzimpfung unterstützt werden.

Vor allem sollten die Anstrengungen der einzelnen Länder nicht voneinander isoliert verlaufen. Was würde es z. B. nützen, in einem Lande alle streunenden Hunde und ungezähmten Tiere als Träger und Verbreiter des Tollwutvirus auszurotten, wenn in den auch von Tollwut befallenen Nachbarländern diese Maßnahmen nicht durchgeführt würden? Die Tiere und somit das Virus halten sich nicht an die Landesgrenzen. Die Bemühungen der Staaten müssen deshalb koordiniert werden — es bedarf gemeinsamer Maßnahmen, um den Kampf gegen die Tollwut zu einem befriedigenden Ergebnis zu führen. Wir haben deshalb die Errichtung eines internationalen sanitären Übereinkommens zur Prophylaxe der Tollwut vorgeschlagen (28), das auf den gesamten bereits bestens bewährten Maßnahmen fußen soll. Der Plan für dieses Übereinkommen wird gegenwärtig durch die französische Regierung anderen Regierungen zur Bewilligung und Unterschrift vorgelegt. Die darin festgelegten Maßnahmen, sofern sie von den möglichst zahlreichen unterzeichnenden Staaten gut durchgeführt werden, werden zunächst eine Verringerung und schließlich das Verschwinden der Tollwutmorbidität beim Tier und somit beim Menschen mit sich bringen, so wie sie bereits in mehr oder weniger ferner Vergangenheit in bestimmten Ländern zum Verschwinden der Tollwut beigetragen haben.

Das sind, nach dem gegenwärtigen Stand unserer Kenntnisse, die Lösungen der Probleme, die durch das momentane Wiederaufflackern der Tollwut in verschiedenen Ländern gestellt werden.

Das Wiederaufflackern der Tollwut in bestimmten Ländern hat neuerlich die Aufmerksamkeit auf diese Krankheit gelenkt, weshalb wir sie zum Thema unserer Besprechung gewählt haben.

Einleitend sollen unter Würdigung des seherischen Genies Pasteurs einige theoretische **Gedankengänge über die Wirkungsweise der von Pasteur gegen die Tollwut entwickelten Virusvakzine** dargelegt werden und soll auf die Ausbildung der durch die Vakzine erworbenen Immunität gegen Lyssa eingegangen werden (1).

Vor 70 Jahren, im Jahre 1885, gab Pasteur seine grundlegende Methode der Tollwutschutzimpfung zur Bekämpfung der durch Biß erworbenen Tollwut vor der Académie des Sciences und der Académie de Médecine bekannt (2). Diese Methode bestand, wie allgemein bekannt, in täglichen Injektionen (12mal) von Rückenmarksemulsionen von Kaninchen, die mit Virus, das zahlreiche Passagen bei diesem Tier mitgemacht hatte (Virus fixe), infiziert worden waren. Die Rückenmarksemulsionen waren mehr oder weniger lang einem Austrocknungsverfahren unterzogen worden. Zur Behandlung wurde anfänglich ein Teil des Rückenmarks injiziert, das 14 Tage lang dieser Trocknung ausgesetzt gewesen war, zuletzt verabreichte man Rückenmarksemulsionen des lyssainfizierten Kaninchens, das nur 24 Stunden diesem Verfahren unterzogen worden war. Die Entdeckung der präventiven Behandlung der durch Biß erworbenen Tollwut stellt einen der schönsten Beweise von Pasteurs Genie dar.

Indes dachte man — und sonderbarerweise ist man noch heute ziemlich allgemein dieser Ansicht —, daß diese Methode auf dem Prinzip einer Vakzine mit Tollwutvirus von abgeschwächter Virulenz beruht, ähnlich den Pasteurschen Vakzinen gegen Hühnercholera und den Milzbrand des Schafes, Vakzinen, die nach Pasteur durch Erzeugung einer gutartigen Erkrankung gegen das tödliche Grundleiden schützen. In Wirklichkeit ist das aber nicht so, und Pasteur selbst hat dies bekanntgemacht, zeigte er doch in der Tat, daß seine Vakzine gegen Lyssa, die vom Rückenmark von Kaninchen, die an Tollwut (Virus fixe) eingegangen waren, stammte, eine zwar quantitative, aber nicht qualitative Verarmung an Tollwutvirus aufwies, daß also das Virus in seiner „eigentlichen" Virulenz nicht abgeschwächt war. Pasteur interpretierte die Wirkungsweise seiner Tollwutschutzimpfung in verschiedener Weise (2, 3); so äußerte er unter anderem die Anschauung, dem Tollwutvirus hafte gleichsam eine „vakzinale Materie" an, die seine eigentliche Virulenz bewahre. In Verfolgung dieser Gedankengänge legte sich Pasteur in bewundernswerter Voraussicht die Frage vor, ob es nicht möglich sei, „Rückenmark" zu gewinnen, das seiner ganzen Virulenz beraubt sei, und erkannte, daß die Impfung mit derartigen Rückenmarksemulsionen eine wissenschaftliche Leistung ersten Ranges und einen unabschätzbaren Fortschritt in der Tollwutprophylaxe beim Menschen darstellen würde. Dieser Fortschritt — wir können es gleich einflechten — sollte erst viel später mit Vakzine auf der Grundlage eines „inaktiven Virus" erzielt werden, dessen Virulenz sehr abgeschwächt, ja sogar, sei es durch Karbolsäure (Fermi), sei es durch kombinierte Formol- und sparsame Wärmeanwendung (Plantureux), völlig aufgehoben wird, analog dem fundamentalen Verfahren bei der Anatoxingewinnung. Diese Vakzinen sind heute ebenso zur vorbeugenden Behandlung des lyssainfizierten Menschen in Gebrauch wie auf lange Sicht zur Prophylaxe der Tollwut beim Tier.

Trotzdem ist der genaue Mechanismus der durch die Tollwutschutzimpfung erzielten Immunität bis in unsere Zeit noch nicht ganz aufgeklärt. Man hat einst behauptet — und manche behaupten es noch immer —, daß diese Immunität zellulärer, örtlicher Natur sei und daß sie an die Gewebsabwehr des Zentralnervensystems selbst gebunden sei. Es ist hier noch die alte Auffassung Ehrlichs zu erwähnen, die zwar durch unsere eigenen Arbeiten unterhöhlt wurde, wonach es die erst empfindliche und widerspenstig gewordene Zelle sei, die das Substrat der Immunität darstelle. Im Lichte der Erfahrungen aus dem Gebiet der antitoxischen Immunität, vor allem der mit spezifischem Anatoxin erworbenen Immunität gegen Tetanus und der gegen bestimmte Ultraviren scheinen in Wirklichkeit Antikörper die wesentlichste Rolle bei der Immunität gegen Lyssa zu spielen, so daß es sich also um eine allgemeine humorale Immunität handelt. Die Tollwutschutzimpfungen erzeugen nun in der Tat, seien sie nun nach Art

der Pasteurschen oder mittels Karbolsäure oder Phenolbehandlung (inaktives Virus) hergestellt, beim Geimpften eine mehr oder weniger große Menge von Antikörpern, die wir als „Antivirus" bezeichnen und die in der Lage sind, spezifisch das an der Bißstelle eingedrungene Virus zu neutralisieren, bevor es in die jeweiligen Nerven eingedrungen ist und sich seinen Weg zu den nervösen Zentren gebahnt hat. In ähnlicher Weise neutralisiert bei Geimpften das Tetanusantitoxin das durch den Tetanusbazillus an der jeweiligen Wunde ausgeschiedene Toxin, bevor es wie dort die nervösen Verbindungen erreicht hat und die Nervenzentren vergiftet.

Wirkt im übrigen das Antitollwutserum, das von hyperimmunisierten Tieren gewonnen wurde, nicht durch seinen Gehalt an Antikörpern, d. h. an „Antivirus"? Sowohl bei aktiver als auch bei passiver Immunität gegenüber dem Lyssavirus scheint die wesentlichste Rolle dem „Antivirus" zuzufallen, ebenso wie bei der aktiven und passiven Immunität gegen Tetanus und Diphtherie die Hauptrolle dem im Laufe der Immunisierung mit spezifischem Antigen (Anatoxin) entwickelten spezifischen Antitoxin zukommt.

Das sind nur einige der theoretischen Probleme, die wir hier angeschnitten haben, bevor wir in die Diskussion der Praxis der Bekämpfung der Tollwut eintreten.

Die augenblicklichen sanitären Verhältnisse in bezug auf die Tollwut verlangen vordringlichste Erörterung. Diese Verhältnisse haben den Kampf gegen diese Krankheit wieder in Frage gestellt und stellen uns Probleme von größtem Interesse. Es bedarf wohl keiner Betonung, daß es ohne Tollwut beim Tier keine Tollwut beim Menschen gäbe — unser wichtigstes Anliegen muß deshalb die Prophylaxe der animalen Tollwut sein.

Seit einigen Jahren können wir in verschiedenen Gebieten der Erde ein offensichtliches Wiederaufflackern der Tollwut beim Tier und damit beim Menschen beobachten. Im Augenblick sind z. B. die **Vereinigten Staaten** von Amerika mit dieser Krankheit sehr verseucht: im Jahre 1952 waren 8499 Fälle von Lyssa und im Jahre 1953 8837 Fälle registriert, darunter 5688 Fälle bei Hunden, 538 bei Katzen, 1012 bei Rindern, 21 bei Pferden, 42 bei Schafen, 38 bei Schweinen, 1033 bei Füchsen, 319 bei Skunks und endlich 14 erwiesene Fälle bei Menschen (trotz begonnener Behandlung). Wie auch anderswo kommen empfängliche wildlebende Tiere, wie z. B. Füchse, zum großen Teil für die Verschleppung der Tollwut in Frage. Die Tollwutviehseuche, die z. Zt. in **Kanada** herrscht, ist eine der schlimmsten, die das Land je erlebte (4). 1947 entdeckte man, daß Füchse und Wölfe infiziert waren und daß die Krankheit in erst jüngst bewohnten Gebieten Kanadas anzutreffen war, während sich früher alle Seuchenherde auf die ehemals volkreichsten Gebiete beschränkten und die Infektion ausschließlich bei Haustieren beobachtet wurde. Später traf man Tollwut auch bei Steppenwölfen, Luchsen, Bären, Kaninchen und Mäusen an. Da diese Tiere sehr verbreitet sind, ist das Infektionsreservoir gewaltig und die Bekämpfung äußerst schwierig.

In Europa kommt Lyssa vor allem in **Deutschland** vor (5): aus dem Osten dringt sie dort seit dem 2. Weltkrieg kontinuierlich nach Westen vor. So erreichte sie 1946 die Oder und 1951 die Elbe. 1953 drang die Lyssa ziemlich rasch nach Niedersachsen und die Provinz Hessen vor und hat bereits die östlichen Teile Bayerns befallen. Im ersten Halbjahr 1954 zählte man in der Bundesrepublik 1783 Tollwutherde. Als gefährlichste Lyssaträger kommen, abgesehen von Hunden, wildlebende Tiere wie Füchse und Dachse in Frage, die über den Hund den Menschen infizieren.

In **Italien** war in den Jahren vor dem 2. Weltkrieg die Tollwutinfektion auf einige Gegenden der Landesmitte, den Süden sowie auf Sizilien mit einem jährlichen Anfall von 400 Fällen beschränkt (6). Die nördlichen Bezirke einschließlich der wichtigsten städtischen Siedlungen blieben beinahe ganz verschont. Hingegen brachten die Wirren der Jahre 1943 mit 1945 eine Schwächung des Überwachungssystems streunender Hunde und damit eine zunehmende Verbreitung der Lyssa mit sich. Sie erstreckte sich nach und nach parallel zum Ablauf der militärischen Operationen von Süden nach Norden.

Die Tollwutseuche erreichte in den Jahren 1947 (2304 Fälle bei Tieren und 87 bei Menschen) und 1948 (2242 Fälle bei Tieren, 83 bei Menschen) ihren Höhepunkt. Seitdem hat sie durch entsprechende Bekämpfungsmaßnahmen stetig abgenommen (1952 nur 376 Fälle bei Tieren, 1953 350 Fälle).

Wenn auch der australische Erdteil von Tollwut verschont blieb, so wurden doch Afrika und Asien nicht ausgespart. So zeigen z. B. die neuesten Statistiken aus **Ceylon**, daß im Mai 1954 mindestens 42 Personen an Tollwut starben. Allein 115 Personen erlagen im Jahre 1953 der Krankheit, und 5000 andere mußten sich einer Behandlung unterziehen. Die maßgeblichen Stellen glauben aber, daß die eigentliche Häufigkeit der Erkrankung weit höher liegt, als man aus den Unterlagen annehmen kann (7). 1953 zählte man 428 Fälle bei Hunden, eine viel höhere Zahl als in den früheren Jahren (8).

Indessen sind einige Staaten, wie **Belgien, Frankreich, Großbritannien, Irland, Norwegen,** die **Niederlande, Schweden** und die **Schweiz,** gegenwärtig seuchenfrei, da es ihnen in mehr oder weniger langer Zeit gelang, die Tollwut aus ihren Gebieten durch rigorose Aurottungsmaßnahmen zu eliminieren: durch sofortige Tötung jedes tollwutverdächtigen Tieres, durch unverzügliche Anzeige jedes Tollwutfalles, durch Erfassung und Tötung der Hunde, die Kontakt mit tollwütigen Tieren hatten, durch Einfangen streunender Hunde und durch Ausrottung der für Lyssa empfänglichen Waldtiere, die als Überträger des Tollwutvirus in Frage kommen. Eine systematische Tollwutschutzimpfung der Hunde wurde in keinem dieser Länder (9) durchgeführt.

Die erwähnten Länder ebenso wie Australien und Neuseeland sind seit langem von der Tollwut verschont, und es gelang ihnen, sich durch Anwendung strenger **Schutzmaßnahmen** vor Einschleppungen in ihr Gebiet zu bewahren: Verbot der Einfuhr von Hunden und anderen für die Tollwut empfänglichen Haustieren, die aus von der Tollwut befallenen Ländern stammen, längere Quarantäne usw. So dürfen diese rein sanitären Maßnahmen, die der Ausrottung der Tollwut und dem Schutz dagegen dienen und sich in zahlreichen Ländern als äußerst wirksam erwiesen haben, zweifelsohne als sehr bedeutsam in der Bekämpfung der Lyssa betrachtet werden. Für die Praxis folgt daraus, daß die Durchführung dieser Maßnahmen mit aller nur möglichen Strenge ohne Unterlaß fortgeführt werden sollte.

Als weiteres Hilfsmittel im Kampf gegen die Tollwut steht uns die **prophylaktische Schutzimpfung des Hundes** zur Verfügung.

Die von Pasteur entwickelte Methode der spezifischen Immunisierung mit der Tollwut-Virus-Vakzine (1885) zur Behandlung des Menschen nach einer Bißverletzung durch einen tollwütigen Hund konnte wohl kaum für die vorbeugende Lyssaschutzimpfung Verwendung finden — schon allein wegen der dabei notwendigen zahlreichen Injektionen. So mußte man sich zu diesem Zweck — wie wir schon angeführt haben — einem von Pasteur selbst entwickelten Gedankengang folgend den Vakzineverfahren mit sehr abgeschwächtem Lyssavirus oder verschiedenen chemischen oder physikalischen Methoden mit völlig abgeschwächtem Virus zuwenden. Mehrere Arten von Schutzimpfungen sind gegenwärtig gegenüber Hunden im Gebrauch.

Der hervorragende italienische Wissenschaftler Fermi (10) hat zum ersten Mal eine Tollwutvakzine durch Einwirkung von Karbolsäure auf das Virus fixe entwickelt (Emulsionen von Gehirnsubstanz des Kaninchens, das nach der Inokulation mit Virus eingegangen war). Das Virus kann so stark abgeschwächt oder sogar „getötet" werden, trotzdem aber noch seine antigene Kraft bewahren. Die Phenolvakzine fand anfänglich noch an Stelle der Pasteurschen Schutzimpfung zur Immunisierung des Menschen nach Bißverletzung ihre Anwendung, später dann nur mehr bei der Vakzination von Hunden.

Obgleich verschiedene Modifikationen dieser Fermischen Phenolvakzine in der Folgezeit vorgeschlagen wurden (Verwendung von Gehirnsubstanz des Hundes, Schafes oder Pferdes, variabler Gehalt an Karbolsäure, Zusatz von Glycerin), blieb das von Fermi erkannte Prinzip der Wirksamkeit der Karbolsäure immer von gleicher Bedeutung. Die Phenolvakzine ist in zahlreichen Ländern (Italien, Ungarn, Spanien, Marokko u. a.) in Gebrauch. Nach Ansicht einiger Autoren (11) können bestimmte Phenolvakzinen noch „lebendes" Lyssavirus enthalten, weshalb Komplikationen möglich sind. In Ungarn z. B. ist dieser Impfstoff verbreitet und wird als wirksam angesehen. Indes muß erwähnt werden, daß die ungarischen Behörden gemeinsam mit der allgemeinen Pflichtimpfung strenge veterinärpolizeiliche Maßnahmen gegen die Tollwut anwenden (Manninger).

Ein schon seit langem laufend bewährtes Verfahren stellt die **Impfung mit der „formolisierten Tollwutvakzine"** dar.

Kurze Zeit nach Bekanntgabe unserer Methode der Anatoxingewinnung (1923) und Herstellung anavirulenter Vakzinen mit Hilfe von Formol und behutsamer Wärmeanwendung teilte Plantureux (12) mit, daß ihm durch Einwirkung von Phenol auf das Lyssavirus (Virus fixe) die Herstellung einer jeglicher Virulenz beraubten Tollwutschutzimpfung gelungen sei, die aber ihre immunisierenden Fähigkeiten bewahrte. Zur selben Zeit veröffentlichte Puntoni aus Rom die Gewinnung einer formolisierten Tollwutvakzine auf dem gleichen Prinzip (13). Die Vakzination mit diesem Impfstoff umfaßt gewöhnlich 2 Injektionen, die im Abstand von 2—3 Wochen verabreicht werden.

Vor der Anwendung muß die Formolvakzine einer strengen Prüfung hinsichtlich Unschädlichkeit und Wirksamkeit unterzogen werden. Was die Unschädlichkeit betrifft, so darf die bei Versuchstieren intrazerebral injizierte Vakzine keinerlei Tollwutsymptome auslösen; das darin enthaltene Virus muß vollkommen inaktiviert und so in ein „Anavirus" umgewandelt sein.

Die präventive Tollwutschutzimpfung mit Formolvakzine hat sich seit langer Zeit und in großem Umfang in Italien, Algerien, Indochina und Japan bewährt. Im allgemeinen zeigt sich die Formolvakzine, in entsprechender Weise hinsichtlich Unschädlichkeit und Immunisierungsfähigkeit kontrolliert, imstande, Hunde gegen Lyssa zu schützen. Um aber einen wirklich durchschlagenden Erfolg gegen diese Tierseuche zu erzielen, muß sie im Verein mit strengen sanitätspolizeilichen Maßnahmen angewendet werden.

Im Laufe der letzten Jahre wurde in den USA von Koprowski und Mitarbeitern (15) eine neue Art von Tollwutschutzimpfung entwickelt. Es handelt sich um eine echte **Virusvakzine** im Sinne Pasteurs. Sie wird aus einem Tollwut-Virusstamm menschlichen Ursprungs hergestellt (Stamm Flury), der durch wiederholte Passagen auf Hühnerembryonen abgeschwächt wurde. Aus verschiedenen Feststellungen geht jedoch hervor (16), daß die Unschädlichkeit der Virusvakzine „Flury" relativ und nicht absolut ist. Zweifelsohne wurde wegen ihrer relativen Unschädlichkeit und wegen der großen Variabilität ihrer pathogenen Fähigkeiten die Virusvakzine bis jetzt nicht zur Bekämpfung der Lyssa des Menschen nach Bißverletzungen herausgegeben und ausschließlich zur präventiven Impfung von Hunden verwendet. In manchen Ländern (z. B. in Österreich) wird die Fluryvakzine nicht einmal mehr bei der Hundeimpfung angewandt (Hell [17]). Dank einer regen Propaganda wurde die Impfung mit der Fluryvirusvakzine in die Praxis eingeführt und fand in verschiedenen Ländern, vor allem im Malaiischen Archipel (18), in Südrhodesien (19) und in Israel (20) Verbreitung. Die Versuche einer Lyssaprophylaxe beim Hunde mit Fluryimpfstoff haben bis jetzt zufriedenstellende Ergebnisse; trotzdem muß man abwarten, bevor man sich ein Urteil über den wahren Wert dieser Impfung bilden darf.

Die vorbeugende Impfung des Hundes gegen Lyssa kann Nützliches leisten, wenn sie unter bestimmten Bedingungen mit einer absolut unschädlichen und mit einer vor ihrer Anwendung hinsichtlich ihrer immunisierenden Fähigkeiten entsprechend kontrollierten Vakzine durchgeführt wird. Auf keinen Fall darf deshalb die Anwendung sanitärer Maßnahmen versäumt werden, wobei das Wiederauftreten der Tollwut, die man bereits ausgerottet zu haben glaubte, nur begünstigt würde.

Wenn Länder wie Ungarn sich vollständig oder beinahe der Tollwut entledigt haben, so ist dies nur der gleichzeitigen Anwendung von Schutzimpfung und drakonischen sanitätspolizeilichen Maßnahmen zu verdanken (l. c. Manninger [11]).

Demgegenüber wütet die Tollwut in anderen Ländern, die seit mehr als 20 Jahren die Tollwutschutzimpfung anwenden, mehr oder weniger stark vor allem deshalb, weil noch ungezähmte Tiere vorhanden sind, die das Virus verbreiten und beherbergen. Hat nicht H. Hell (21) kürzlich geschrieben: „Natürlich ist die präventive Impfung der Hunde ohne Einfluß auf die Seuche bei wildlebenden Tieren geblieben." Denken wir immer daran, daß es gegen diese nur eine Maßnahme gibt: ihre möglichst vollständige Ausrottung.

In der Tat muß, wie dies kürzlich verschiedene Autoren, vor allem Plumer aus Kanada, ausgedrückt haben, „die Impfung als Ergänzung der sanitätspolizeilichen Ausrottungsmaßnahmen betrachtet werden" (22).

Wir wollen nun unser besonderes Augenmerk auf **Probleme der Behandlung der Tollwut beim Menschen** nach Bißverletzungen richten.

In der letzten Zeit hat man manchmal ziemlich heftig und dabei oft ungerechtfertigt die auf Pasteur zurückgehende Behandlung der Tollwut kritisiert. Man vergißt zu rasch, daß man vor Pasteur sozusagen nichts von der Erkrankung, ihren Zusammenhängen und ihrer Pathogenese wußte und daß sie immer tödlich endete. Natürlich sind der Pasteurschen Tollwutbehandlung wie jeder therapeutischen Methode ihre Grenzen gesetzt, vor allem durch die manchmal recht kurze Inkubationszeit der Lyssa, die Schwere der Bißwunden (Gesichtsverletzungen) und durch die gesteigerte Virulenz des auslösenden Virus usw.

Wäre es nicht besser, anstatt Kritik an der Pasteurschen Methode zu üben, ihre Mängel zu beseitigen oder doch zu verbessern und wirksamere Verfahren zu entwickeln?

Seit einigen Jahren wird das bereits versucht. Nachdem man das Tollwutserum zuerst schlecht gemacht hat, wurde es vor etwa einem halben Jahrhundert durch die Arbeiten von Marie, Fermi u. a. rehabilitiert, und man beginnt, sich wieder der Serotherapie und der Serovakzination zu bedienen.

Haben wir nicht im übrigen in der Tetanusinfektion am Beispiel einer toxischen, neurotropen, mikrobiellen Erkrankung bei der präventiven Behandlung Schußverletzter große Vorteile aus der spezifischen Serumtherapie und Serumimpfung gezogen? Vor 60 Jahren wurde nach der schönen Entdeckung des Tetanusantitoxins durch Behring und Kitasato (1890) in Frankreich durch Nocard einerseits und Roux und Vaillard andererseits nachgewiesen, daß Tiere und auch Menschen gegen Tetanusinfektionen durch Tetanusserumgabe unmittelbar nach den Verletzungen geschützt werden konnten. Vor 30 Jahren, kurz nachdem wir das Tetanus-Anatoxin hergestellt hatten, wiesen wir auf die Möglichkeiten und Vorteile der praktischen Anwendung der präventiven Serumimpfung bei noch nicht geimpften Verwundeten mit Hilfe von Serum und Tetanus-Anatoxin hin (1925) (23). Dabei betonten wir besonders, daß die Injektion von Tetanusserum durch passive, wenn auch vorübergehende Immunitätsverleihung einer aktiven, dauerhaften und gründlichen Immunitätsbildung, die das Anatoxin gegen Tetanus bewirkt, nicht im Wege steht. Später habe ich mit meinen Mitarbeitern die **Serum-Anatoxin-Therapie** zur Bekämpfung des bereits erkannten Tetanus, beruhend auf dem gleichen Prinzip, vorgeschlagen. Seit einigen Jahren haben sich die Forscher, vornehmlich Koprowski et al. (25), Habel u. a. mit den Bedingungen der Tollwutserumimpfung befaßt. Habel (26) konnte zeigen, daß die Serumtherapie in erster Linie in den ersten 72 Stunden nach der Bißverletzung einsetzen muß und daß es vorzuziehen ist, die Serumtherapie und Inokulation der Vakzine in Abständen zu geben. Es ist indiziert.

das Tollwutserum subkutan oder intramuskulär zu injizieren und es noch dazu lokal (d. h. an der Eintrittsstelle der Infektion) zu verabreichen.

Habel legte außerdem dar, daß in bestimmten Ländern, besonders in den USA, noch wirksamere Schutzmaßnahmen gegen die Tollwut nach Bißverletzungen nötig sind, da die sehr kurze Inkubationszeit die Vakzine daran hindert, rechtzeitig wirksam zu werden und da man das Risiko postvakzinaler Lähmungen verringern möchte. Die kombinierte Anwendung von Antitollwutserum und Vakzination — d. h. die Serovakzination — erfüllt die erforderlichen Bedingungen dieser Fälle.

Unserer Meinung nach — wir haben das bereits erwähnt — ist oberstes Ziel, wirksame Sera (27) mit einem hohen Gehalt an virusneutralisierenden Antikörpern (Antivirus) zu gewinnen. Solche Sera könnten unserer Anschauung nach noch 72 Stunden nach Bißverletzungen angewendet werden: Bißwunden, besonders solche im Gesicht, sollten mit Serum umspritzt werden mit gleichzeitiger subkutaner und intramuskulärer Verabreichung hoher Dosen von Serum.

Ferner halten wir es für bedeutsam, mit der Vakzine (die vornehmlich aus einem ganz inaktivierten Virus bestehen sollte) „Adjuvantia" zu vereinigen, die eine graduelle Freisetzung des Antigens im Organismus gewährleisten und mit geringen Injektionen dieser kombinierten Vakzine die Entwicklung einer aktiven Immunität von höchsten Graden erzielen sollten.

Indessen, ist es nicht die beste Art, den Unannehmlichkeiten und möglichen Mißerfolgen der Tollwutbehandlung zu begegnen, eine entsprechende Tollwutprophylaxe beim Menschen zu schaffen, die in der Prophylaxe der tierischen Erkrankung vor allem beim Hund, besteht, indem man auf strenge sanitätspolizeiliche Maßnahmen und in bestimmten Fällen auf die Vakzination zurückgreift? DK 616.988.21 - 084

Schrifttum beim Verfasser.

Übersetzt von: Dr. med. W. Ehrengut, München 13, Adalbertstr. 36/III.

Summary: After reflections on the effect of Pasteurs virus-vaccine against rabies and on the mechanism of its immunity, the author discusses the sanitary situation of rabies, which nowadays is an outstanding problem. In this article measures are described which, according to the present scientific standard, are available for the fight against lyssa in animals and thereby indirectly in humans. As the latter disease ist a consequence of the first, the following points must be born in mind.

1. In the past numerous countries succeeded in remaining free of rabies merely by strictly executed police regulations (killing of every rabid dog and of dogs which had been in contact with lyssic animals, roping in of stray dogs, extermination of untamed animals which are susceptible to rabies, and quarantine of imported dogs) such measures should still be of great importance in the combat against lyssa in animals.

2. The protective vaccination against rabies which is chiefly to be employed by means of an "inactive" vaccine, is an efficacious supplement to sanitary police measures. Nevertheless, vaccination can only be successful in combination with these measures.

3. For successful preventive treatment of rabies infected persons, it is important to employ the specific sero-vaccination (by means of rabies serum with very high antibody content [antivirus], injection treatment as well as application of the vaccine to the site of the bite) in combination with an "inactive" vaccine.

Sanitary police measures play the most important part in the combat against rabies, therefore, in every country the chief aims should be the overcoming of this disease and a careful execution of these measures. In certain cases they can be reinforced by the employment of protective vaccination. Above all, the individual countries should not be isolated in their efforts. What for instance would be the use of one country exterminating stray dogs and untamed animals for being carriers of rabies, while in the neighbouring and similarly affected country no such measures were taken? Animals and viruses know no frontiers! The efforts of the states should be coordinated. Joint measures are required in order to make the fight against rabies successful. The author, therefore, suggests the establishment of an international sanitary agreement for the prophylaxis of rabies. This should be based on measures which in the past have proved to be most useful. At the moment the plan for this agreement is accepted by the French government, other governments are being asked for their consent and acceptance of this plan. The agreement and cooperation of a large number of states will eventually lead to a diminution and later to a complete disappearance of rabies in animals and thereby also in humans. According to our present knowledge, these are the answers and solutions to the problems, which the present flare-up of rabies in various countries has confronted us with.

Résumé: Après quelques considérations sur le mode d'action du virus-vaccin de Pasteur contre la rage et sur le mécanisme de l'immunité antirabique, l'auteur étudie la situation sanitaire en matière de rage qui, d'après lui, est aujourd'hui préoccupante.

De la présente étude dans laquelle ont été exposés les moyens qui, dans l'état actuel de la Science, s'offrent pour lutter contre la rage des animaux et, indirectement, contre la rage de l'homme, puisque celle-ci est la conséquence de celle-là, on doit surtout retenir:

1. Que les mesures sanitaires sévères et strictement appliquées (abattage de tout animal enragé et des chiens qui ont été en contact avec un animal atteint de rage; capture des chiens errants; destruction des animaux sauvages réceptifs à la rage; quarantaine à l'importation etc.) ont, à elles seules permis, dans le passé, à de nombreux pays de se libérer de la rage et de s'en préserver depuis lors. Elles doivent garder, à l'heure actuelle encore, la toute première place dans le combat contre la rage des animaux.

2. Que la vaccination antirabique qui, de préférence, doit être pratiquée à l'aide d'un vaccin «inactivé» apparaît comme un complément utile dans certain cas bien déterminés, des mesures sanitaires. Toutefois, la vaccination ne peut avoir son effet qu'en association avec ces mesures.

3. Qu'il y ait intérêt dans le traitement préventif de la rage après morsure chez l'homme, à faire usage, pour accroître les chances de succès de ce traitement, de la séro-vaccination spécifique réalisée à l'aide d'une part d'un sérum antirabique, très riche en anticorps neutralisants (antivirus) qui sera employé en injection et en application locale (à l'endroit de la morsure) et, d'autre part, d'un vaccin «inactivé».

Le rôle essentiel dans la lutte contre la rage appartenant aux mesures sanitaires, tous les efforts doivent donc porter, dans chaque pays aux prises avec cette maladie, en premier lieu sur la mise en œuvre de ces mesures, dans les meilleures conditions et en second lieu, dans certains cas, sur l'emploi de la vaccination.

Les efforts de chaque pays ne doivent pas rester isolés. A quoi servirait, par exemple, à un pays de détruire les chiens errants et les animaux sauvages porteurs et vecteurs du virus rabique si les pays voisins étant, eux aussi, infectés de rage, ne prenaient pas les mêmes mesures? Les animaux et les virus ne traversent-ils pas très facilement les frontières?

Les efforts des différents pays doivent donc être coordonnés.

Il importe d'uniformiser de généraliser la lutte contre la rage et de la poursuivre d'un commun accord.

C'est pourquoi nous avons proposé d'établir (28) et de faire adopter une Convention sanitaire internationale pour la prophylaxie de la rage, reposant sur l'ensemble des mesures qui ont grandement fait leurs preuves.

Le Projet de la Convention (29) est actuellement soumis par le Gouvernement français à l'agrément et à la signature des autres Gouvernements.

Les mesures codifiés dans la dite Convention, bien appliquées par les pays signataires, aussi nombreux que possible permettront de réduire d'abord puis de faire disparaître la morbidité rabique chez les animaux et par voie de conséquence chez l'homme, comme elles l'ont fait disparaître, dans un passé plus ou moins lointain, dans un certain nombre de pays.

Telles sont, dans l'état présent de nos connaissances, les solutions à apporter aux problèmes que posent actuellement la rage et sa recrudescence dans diverses contrées.

Anschr. d. Verf.: Paris XVII°, Office International des Epizooties, 12, Rue de Prony.

Aus der Abteilung für Bakteriologie und experimentelle Pathologie des Niederländischen Instituts für präventive Medizin, Leiden

Virus-Enzephalitis in Mitteleuropa

von Prof. Dr. *J. D. Verlinde*

Zusammenfassung: Eine Übersicht wird gegeben über eine Reihe virologischer und epidemiologischer, im Rahmen des Völkerbundes durchgeführter Untersuchungen einer endemisch und epidemisch in der Steiermark und Slowenien vorkommenden Meningo-Enzephalitis. Als Erzeuger wird ein Virus dargestellt, das auf Grund seiner pathogenen und immunologischen Eigenschaften als ein Stamm des Virus der russischen Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis betrachtet werden muß. Die Krankheit tritt in verschiedenen klinischen Formen auf, bei denen die meningealen und spinal-paralytischen ohne virologische und serologische Untersuchung praktisch von ähnlichen Formen von Poliomyelitis nicht unterschieden werden können. Es gibt doch wichtige epidemiologische Unterschiede zur Poliomyelitis. Die Epidemiologie weist darauf hin, daß sowohl der Mensch wie verschiedene Tierarten infiziert werden können, bei den letztgenannten meistens ohne klinisch wahrnehmbare Krankheitserscheinungen. Das Virus kann ohne experimentelle Schwierigkeiten in Arthropoden, vor allem Zecken (Ixodes ricinus) dargestellt werden, nachdem sie Blut von Tieren mit einer Virämie gesaugt haben. Auch in der Natur sind verwandte Virusstämme bei vollgesogenen Zecken gefunden worden. Übertragungsversuche durch Arthropoden gelangen bis jetzt nicht. Die epidemiologischen Beobachtungen, gestützt auf experimentelle Untersuchungen weisen jedenfalls darauf hin, daß ungekochte Milch von infizierten Ziegen das Virus enthalten kann und daß diese Milch eine Infektionsquelle für den Menschen sein kann.

Vor dem 2. Weltkrieg war diese Enzephalitis praktisch nur in der Sowjetunion bekannt. Smorodintsew (13) beschreibt sie als eine in bewaldeten Gebieten vorkommende Krankheit, die durch die Zecke Ixodes persulcatus übertragen wird. Verschiedene im Freien lebende Tiere werden als Virusträger bezeichnet. Die Inkubationszeit beim Menschen beträgt 8 bis 18 Tage. Durch die Infektion kommt es zum Entstehen einer Meningo-Enzephalo-Myelitis, wobei Lähmungserscheinungen in den Vordergrund treten. Die Mortalität würde bis zu 30% betragen.

Man weiß nicht genau, ob diese Enzephalitis auch vor dem 2. Weltkrieg in anderen Ländern Europas vorgekommen ist. Es ist aber eine Tatsache, daß sie nur nachher durch virologische und serologische Untersuchungen mit Sicherheit festgestellt wurde. 1948 und in den darauffolgenden Jahren wurde in der Tschechoslowakei (Böhmen und Mähren) eine neue Enzephalitisform festgestellt. Das ursächliche Virus wurde aus Patientenblut und aus der Zecke Ixodes ricinus abgesondert (6), und es schien eng verwandt zu sein mit dem Erzeuger der russischen Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis und mit dem bei den Schafen in England bekannten „louping-ill" (10). 1953 wurden die Steiermark und Slowenien von einer gemeinsamen Epidemie betroffen. Aller Wahrscheinlichkeit nach war diese Krankheit dort schon seit 1946 oder früher endemisch (7, 11). Diese Epidemie gab Anlaß zu einer Untersuchung im Rahmen des Völkerbundes, bei der es vor allem eine enge Zusammenarbeit gab zwischen der Neurologischen Klinik der Universität Graz und der Abteilung für Bakteriologie und experimentelle Pathologie des Niederländischen Institutes für präventive Medizin, Leiden.

Klinik (1, 4): Angenommen, daß die Krankheit durch Zecken übertragen und der Zeckenbiß als Zeitpunkt der Infektion betrachtet wird, beträgt die Inkubationszeit 4 Tage bis 3 Wochen, mit einem Mittelwert von ungefähr 10 Tagen.

Die Krankheit verläuft meistens diphasisch. Es entwickelt sich zunächst ein 2—8 Tage dauerndes Prodromalstadium mit wenig charakteristischen influenzaähnlichen oder gastro-intestinalen Erscheinungen. Nach einem mehr oder weniger symptomlosen Intervall bekommt der Patient erneut Fieber, und es entwickeln sich meningeale Erscheinungen. In 74% der Fälle verlief die Krankheit wie eine aseptische Meningitis, bei ungefähr 19% entstand eine spinal-paralytische oder eine bulbäre Form und 7% der Fälle waren enzephalitischer Form (4). Die Diagnose ist ohne virologische und/oder serologische Untersuchung nicht mit Sicherheit zu stellen. Für die meningeale Form kommen differentialdiagnostisch die aseptischen Meningitiden von anderer Ätiologie, die meningitische Form der Poliomyelitis, Coxsackiemeningitis, lymphozytäre Choriomeningitis und andere in Frage. Für die paralytischen Formen ist die Poliomyelitis von großer differentialdiagnostischer Bedeutung.

Virologie (17): Als wir im Sommer 1953 der Enzephalitisepidemie in der Steiermark gegenübergestellt wurden, bat man uns, eine ätiologische Untersuchung einzuleiten, wobei es vor allem um die Frage ging, ob das Poliomyelitisvirus oder ein anderes Virus als Erzeuger angenommen werden könnte. Um einmal keine Zeit zu verlieren durch virologische Untersuchung des Blutes, der Rückenmarkflüssigkeit, der Sekrete und Exkrete, wovon wir zunächst noch nicht wissen konnten, ob darin der Erzeuger vorkäme, und weil zudem die große Gefahr bestand, daß ein Virus, wenn es in solchem Material tatsächlich existierte, während des langen Transportes von Graz nach Leiden inaktiviert würde, versuchten wir verschiedene kleine in steriler gepufferter Glyzerinlösung konservierte Stückchen des Zentralnervensystems von letalen Fällen zu versenden. Daraus isolierten wir 1953 und 1954 tatsächlich eine Anzahl von Virusstämmen.

Da es nicht genügend Sicherheit gab, daß das Zentralnervensystem auf aseptische Weise bei der Sektion aus dem Körper herausgenommen würde, wurde zu zentrifugierten wässrigen Aufschwemmungen dieses Materials Penicillin und Streptomycin hinzugefügt. Mit diesen so bakteriologisch steril bekommenen Aufschwemungen wurden Gewebekulturen (Affenhoden — Fibroblasten), Chorioallantoismembran von befruchteten Hühnereiern und Rhesus- und Cynomolgusaffen, Mäuse, Kaninchen und Meerschweinchen intrazerebral beimpft.

Kaninchen und Meerschweinchen zeigten keine Krankheitserscheinungen, und in den Gewebekulturen konnte man keinen zyto-pathogenen Effekt wahrnehmen. Auf den Chorioallantoiden wurden nach einer Inkubationszeit von 3—5 Tagen kleine rosettförmige grauweiße flache Herde beobachtet. Bei Affen und Mäusen entstand das klinische Bild einer Enzephalomyelitis mit deutlichen ataktischen und schließlich Lähmungserscheinungen.

Histologisch wurden im Zentralnervensystem dieser Tiere, vor allem in der grauen Substanz perivaskuläre hauptsächlich aus Lymphozyten bestehende Infiltrate, schwere Degenerationserscheinungen von Ganglienzellen, Neuronophagie hauptsächlich durch Gliazellen und gliöse Proliferationsherde gefunden. Im Rückenmark waren die Vorderhörner stärker als die hinteren betroffen. Schwere Abweichungen wurden auch im Bulbus, im Pons und im Kleinhirn gefunden, wo vor allem Nekrosen der Purkinjeschen Zellen eine auffallende Erscheinung waren. Auch im Mesenzephalon, im Dienzephalon und in den motorischen Teilen der Großhirnrinde wurden ähnliche Erscheinungen beobachtet. Es handelte sich immer um eine lymphozytäre Meningitis, vor allem im Gebiet des Kleinhirns.

Das histologische Bild beim Menschen war im Prinzip das gleiche wie das der Versuchstiere, im besonderen, was die Affen anbetraf. Im Rückenmark waren vor allem die Vorderhörner des zervikalen Teiles, im Bulbus und im Pons vor allem die basalen Kerne der Gehirnnerven und im Kleinhirn hauptsächlich die Purkinjeschen Zellen angegriffen. Auch im Mesenzephalon, dem Dienzephalon und im motorischen Kortex wurden perivaskuläre Infiltrate, degenerative Veränderungen der Ganglienzellen und eine Gliaproliferation gefunden. Poliomyelitis konnte auf Grund des Infektionsspektrums und der histologischen Veränderungen bei den Versuchstieren ausgeschlossen werden. Der Erzeuger, der bei Mäusen vor allem leicht in Passage übergeimpft werden konnte, wurde mittels einer Kreuzneutralisationsprobe identifiziert.

Zu diesem Zweck wurden Kaninchen und einige Affen gegen verschiedene neurotrope Viren immunisiert, und zwar 3 Tiere gegen jedes dieser Viren. Die Immunisation wurde nach der von Salk und anderen (12) beschriebenen Adjuvansmethode durchgeführt, mit welcher wir schon früher gute Ergebnisse erhalten hatten, nämlich bei der Vorbereitung von typespezifischen Poliomyelitis-Immunsera.

Die Neutralisationsprobe wurde ausgeführt durch intraperitoneale Einspritzungen an Gruppen von 4 Mäusen mit einem Gemisch, das aus einer konstanten Menge nichtverdünnten Immunserums und einer 10fachen Virusverdünnungsreihe bestand. Zur Kontrolle wurden gleichgroße Gruppen von Mäusen mit Mischungen, die aus einer konstanten Menge normalen Kaninchenserums und einer 10fachen Virusverdünnung bestanden, gespritzt. Der Neutralisationsindex eines jeden Serums wurde nach der bekannten Formel von Reed und Muench berechnet.

Aus der in Tab. 1 erwähnten Neutralisationsprobe mit Graz-Immunserum geht hervor, daß die beiden ersten aus österreichischen Patienten isolierten Virusstämme (Graz I und II) und der aus Jugoslawien herkommende Slowenia-Stamm praktisch identisch miteinander und mit einem Stamm des russischen Enzephalitisvirus sind. Der aus der Tschechoslowakei kommende Stilleroba-Stamm scheint nicht ganz identisch, aber verwandt mit den genannten Stämmen zu sein. In einem gleichen Versuch mit Slowenia- und Stilleroba-Immunserum sind aber die Stämme Graz, Slowenia und Stilleroba praktisch identisch miteinander. Auch Pond und Russ (9) kommen nach Untersuchungen des Graz-I- und des Slowenia-Stammes mit Immunserum gegen 4 verschiedene Stämme des russischen Enzephalitisvirus zu dem Schluß, daß sie alle als Stämme einer Virusgruppe betrachtet werden müssen.

Tab. 1: Identifikation der in Steiermark und Slowenien isolierten Virusstämme im Mäuse-Neutralisationsversuch! Die Zahlen stellen die Logarithmen des Neutralisationsindex dar.

Immunserum	Virusstämme					
	Graz I	Graz II	Slowenia	Stilleroba	Russische Frühjahrs-Sommer-Enzephal.	Japanische B Enzephal.
	Steiermark	Steiermark	Slowenien	Tschechoslowakei		
Graz I	3,6				2,4	1,5
Graz II	4,5	4,8	5,8	2,2	4,0	
Slowenia	6,0		6,3	6,0		
Stilleroba	5,5		6,3	6,0		
Russische Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis	< 1,0	1,2			2,1	1,7
Louping ill	< 1,0	< 1,0			2,0	< 1,0
Japanische B Enzephalitis	< 1,0	< 1,0			1,7	4,0
St.-Louis-Enzephal.	< 1,0	< 1,0			< 1,0	1,8
Equine Enzephal. (östl. Typ)	< 1,0	< 1,0			< 1,0	< 1,0
Equine Enzephal. (westl. Typ)	< 1,0	< 1,0			< 1,0	< 1,0
Columbia SK.	< 1,0	< 1,0			< 1,0	< 1,0

Die Neutralisation der russischen Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis- und Louping-ill-Immunsera ließen uns in diesem Versuch zu keinem Schluß kommen, weil diese Sera wenig wirksam zu sein schienen.

Diagnostik: Um den Erzeuger einer unbekannten Krankheit zu demonstrieren, wie sich diese Enzephalitis in ihren verschiedenen klinischen Formen 1953 den österreichischen und jugoslawischen Klinikern zeigte, ist die virologische Untersuchung der betroffenen Organe (in diesem Fall des Zentralnervensystems) der vorgezeichnete Weg. Um bei den Patienten individuelle Diagnosen zu stellen, wird ein anderer Weg verfolgt werden müssen.

Bei experimentell infizierten Versuchstieren konnte unabhängig von der Infektionsweise immer eine Virämie demonstriert werden. Mäuse und Affen können sowohl intrazerebral als auch intramuskulär infiziert werden, Mäuse außerdem auch noch auf intraperitonealem, subkutanem und intranasalem Wege. Infektionen per os sind nicht gelungen. Bei Affen dauert die virämische Periode 5—8 Tage. Gerade nach diesem Ablauf treten neurologische Erscheinungen auf. Wenn das auch beim Menschen so ist, würde man erwarten dürfen, daß das Virus bei Beginn der Krankheit, vielleicht vor allem während der prodromalen Phase, im Blut dargestellt werden kann. Der Slowenia-Stamm ist dann auch tatsächlich aus dem Blut isoliert worden (18). Es ist nicht bekannt, ob das Virus nach der virämischen Periode ausgeschieden wird. Eine virologische Untersuchung von Sekreten und Exkreten hat dann auch noch keine diagnostische Bedeutung. In vielen, wenn nicht in den meisten Fällen wird die serologische Untersuchung gute Dienste zum Feststellen der Diagnose erweisen. Im Prinzip stehen dafür noch die Neutralisationsprobe und die Komplementbindungsreaktion zur Verfügung (15, 17).

Die Neutralisationsprobe erfordert eine große Anzahl von Mäusen, so daß diese Methode für die individuellen diagnostischen Zwecke zu umständlich und kostspielig ist. Außerdem hat sie nur dann diagnostischen Wert, wenn ein signifikanter Anstieg der Antikörpertiter durch Vergleich von Serum der akuten Phase und von Rekonvaleszentenserum, also durch Entwicklung von Antikörpern während des Krankheitsverlaufes festgestellt werden kann. Für die serologische Diagnose ist die Komplement-Bindungsreaktion auch besser geeignet. Obwohl auch dieser Reaktion der größte diagnostische Wert zugebilligt werden kann, wenn ein Vergleich von Serum der akuten Phase und von Rekonvaleszentenserum möglich ist, so weist doch ein positives Ergebnis in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium in der Regel wohl auf eine frische Infektion hin.

Als Antigen für die Komplement-Bindungsreaktion machten wir Gebrauch von einem lyophisierten und mit Benzol extrahierten Gehirn von intrazerebral infizierten Mäusen (2, 17).

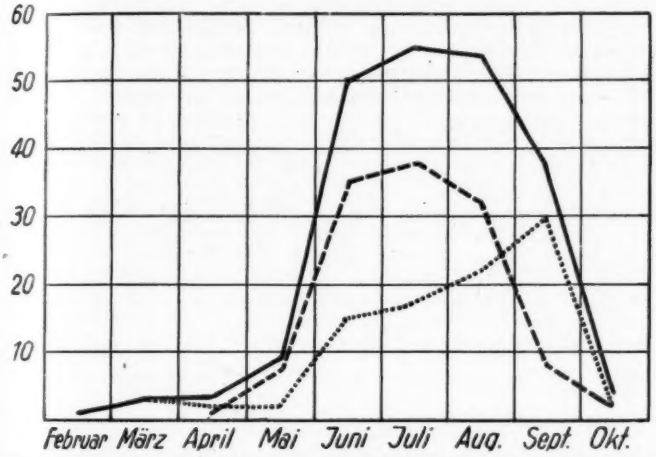
1953 war die Komplement-Bindungsreaktion positiv bei 28 der 52 Patienten (56%) mit der klinischen Diagnose Meningo-Enzephalo-Myelitis. Der höchste Prozentsatz positiven Serums wurde bei meningealen Formen gefunden (72%), während bei den paralytischen und enzephalitischen Formen nur 36% der Sera positiv waren. Bei gesunden Erwachsenen, die fast alle in Holland wohnten, also in einer Gegend, in der bis jetzt die russischen Frühjahr-Sommer-Enzephalitis noch nicht festgestellt worden war, wurde in keinem Fall eine positive Komplementbindungsreaktion gefunden. Die Titer der Reaktion variierten zwischen $^1/_2$ und $^1/_{128}$. Die Mittelwerte von $^1/_{16}$ und $^1/_{32}$ kamen bei 61,5% der positiven Sera vor.

1954 war die Komplementbindungsreaktion bei 119 der 175 Patienten positiv (68).

Aller Wahrscheinlichkeit nach haben die serologisch negativen Patienten eine andere Infektionskrankheit durchgemacht, die möglicherweise klinisch nicht oder schwer von den verschiedenen Formen der russischen Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis unterschieden werden konnte. Es war nicht möglich, eine systematisch virologische Untersuchung einer großen Anzahl österreichischer Patienten durchzuführen, da das Material nach Leiden hätte geschickt werden müssen. Wir haben uns dann auch auf eine virologische Untersuchung des Zentralnervensystems von letalen Fällen beschränken müssen. Im ganzen isolierten wir Graz-Stämme des russischen Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis-Virus aus 6, und Poliomyelitisstämme aus 3 letalen Fällen. Was diese letzten anbetrifft, so wurden 1953 ein Stamm des Typus I und 1954 2 Stämme des Typus III isoliert. Man kann also mit Sicherheit annehmen, daß bei den Patienten mit Meningo-Enzephalo-Myelitis in ihren verschiedenen klinischen Formen eine Anzahl von Fällen von Poliomyelitis vorgekommen sind. Stichprobeuntersuchungen auf lymphozytäre Choriomeningitis und Q-Fieber verliefen negativ, während Leptospirosen und tuberkulöse Meningitiden ausgeschlossen werden konnten (5).

Epidemiologie: Die russische Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis ist eine ausgesprochen an die Jahreszeiten gebundene Krankheit. Ohne serologisch-diagnostische Untersuchung gibt eine über die Monate des Jahres ausgedehnte Morbiditäts-

kurve kein zuverlässiges Bild der Epidemie. Die auf Grund der klinischen und serologischen Ergebnisse von 217, 1954 in der Neurologischen Klinik Graz aufgenommenen Patienten mit einer der Formen der Meningo-Enzephalo-Myelitis konstruierten Kurve zeigt, daß die Patienten, welche serologisch positiv waren für die russische Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis, hauptsächlich vom Mai bis September beobachtet wurden (16). Serologisch negative Patienten waren über die Monate Februar bis Oktober verteilt und die Spitze dieser Kurve wurde im September erreicht, 2 Monate später als die Spitze der serologisch positiven Fälle. Aus dieser Abbildung geht auch deutlich hervor, daß die Kurve der Gesamtzahl von Fällen im Grunde genommen die Summe der Fälle der russischen Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis und von einer oder mehreren anderen Krankheitsbildern, unter anderem Poliomyelitis ist.



Zahl der Fälle von Meningo-Enzephalomyelitis von 1954, welche klinisch und serologisch untersucht worden sind.

——— Gesamtzahl
- - - - - serologisch positiv (russische Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis).
..... serologisch negativ.

Die Altersverteilung ist essentiell verschieden von der der Poliomyelitis. Der größte Krankheitsprozentsatz kam bei jungen Erwachsenen, und der niedrigste bei Kindern unter 10 Jahren vor (Tab. 2).

Tab. 2: Altersverteilung der russischen Frühjahrs-Sommer-Enzephalitis. **Grinschgl (5)**

Altersgruppen in Jahren	Prozentsatz der Kranken
< 10	4,8
11—20	20,0
21—30	24,8
31—40	18,4
41—50	16,0
51—60	12,8
> 60	3,2

Was den Wohnort der Patienten anbetrifft, so kann man beobachten, daß sowohl in der Steiermark (11, 16) als in Slowenien (1), 78 bis 90% der Patienten unter der Land- und 10 bis 22% unter der Stadtbevölkerung (Graz, Laibach) vorkamen. Von 73 Patienten in der Steiermark, die durch eine gemischt niederländisch-österreichische epidemiologische Gruppe genau befragt wurden, waren 88,4% regelmäßig in Feldern und Wäldern tätig oder verbrachten einen Teil der Zeit dort. 20,5% gaben mit Sicherheit oder mit der größten Wahrscheinlichkeit an, daß sie durch Zecken oder Mücken gestochen worden waren, 32,5% wußten es nicht und 7% lehnten jeden Kontakt mit Arthropoden ab (16). Es ist in unserem Laboratorium nicht gelungen, das Virus in Zecken, Mücken oder Fliegen nachzuweisen, die im endemischen Gebiet gefangen worden waren. Es gelang trotzdem Prof. Dr. H. Jettmar (Hygienisches Institut der Universität Graz) und Dr. N. S. Likar (Mikrobiologisches Institut Laibach), ein für Mäuse neurotropes Virus aus vollgesogenen Zecken zu isolieren, dessen beide Stämme wir in der Neutralisationsprobe mit den Graz-Stämmen des russischen Enzephalo-Myelitis-Virus wohl verwandt, doch nicht identisch fanden (Tab. 3).

Tab. 3: Identifikation von 2 aus Zecken isolierten neurotropen Virusstämmen in der Mäuse-Neutralisationsprobe. Die Zahlen stellen die Logarithmen des Neutralisationsindex dar.

Immunserum	Virusstämme		
	Graz I	Zeckenstamm Jettmar	Zeckenstamm Likar
Graz I	3,6	1,5	2,0

Daß sich die Zecken (Ixodes ricinus) durch Blutsaugen an einem Tier während der Virämie infizieren können, konnte Dr. H. A. E. van Tongeren wiederholt bestätigen. Solange das Blut noch im Zeckenkörper ist, kann das Virus darin dargestellt werden. Während dieser Zeit nehmen diese nicht wieder Blut auf und es ist dann auch nicht gelungen, durch eine vollgesogene Zecke die Infektion auf andere Tiere übertragen zu lassen. Wenn die Larven nach Verdauung des Blutes und Hautwechsel erneut Blut saugen, ist kein Virus mehr in ihrem Körper darstellbar, und sie scheinen dann auch nicht imstande zu sein, die Infektion auf andere Tiere zu übertragen.

Auch Mücken können infektiöses Blut aufnehmen und während einer kurzen Zeit Virusträger sein. Bei dem Culex molestus konnte das Virus nicht länger als 24 Stunden und beim Anopheles maculipennis var. atroparvus 5 bis 6 Tage festgestellt werden (8). Es gelang nicht, die Infektion durch diese Mücke auf andere Tiere zu übertragen.

Doch ist es aus epidemiologischen Gründen wohl wahrscheinlich, daß das Virus durch einen oder mehrere Vektoren auf Tier und Mensch übertragen wird. Manche Tierarten, die auf die experimentelle Infektion nicht mit klinisch wahrnehmbaren Krankheitserscheinungen reagierten, doch höchstens eine etwas erhöhte Temperatur zeigten, bekamen wohl eine Virämie, die 4—8 Tage dauern konnte. Das war u. a. der Fall bei Ziegen, Kaninchen, Hühnern, Küken, Igeln und Mäusen. Bei diesen Tieren entstanden auch Antikörper. Die Möglichkeit, daß solche Tierarten Glieder für die Zirkulation des Virus in der Natur sind, ist wohl sehr wahrscheinlich. Inzwischen konnte man dann auch bei verschiedenen Tierarten (Rind, Ziege, Hirsch, Hase, Huhn, Fasan, Rebhuhn) in der endemischen Gegend der Steiermark neutralisierende Antikörper gegen den Graz-Stamm des russischen Enzephalitisvirus darstellen (16). Bei dem Rind, der Ziege und dem Hasen wurden sogar hohe Neutralisationsindexe gefunden (> 1000) und bei 5 Ziegen war nicht nur die Neutralisationsprobe, sondern auch die Komplementbindungsreaktion positiv. Obwohl der Beweis, daß der Mensch durch Arthropoden infiziert wird, noch nicht geliefert ist, scheint uns dieses auf Grund epidemiologischer Untersuchungen annehmbar zu sein. Eine Übertragung durch Arthropoden schließt trotzdem eine andere Möglichkeit der Infektion nicht aus. Eine epidemiologische und auf experimentelle Untersuchung gestützte Beobachtung weist nämlich darauf hin, daß ungekochte Ziegenmilch vielleicht eine Infektionsquelle sein könnte. In 2 Familien, jede bestehend aus Vater, Mutter und Tochter, wurden 4 von diesen 6 Personen und dazu noch eine alleinwohnende alte Frau ungefähr zu gleicher Zeit krank. Bei 2 dieser Patienten konnte ein Zeckenbiß nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden, bei den 3 anderen wohl, auch bei der alten Frau, die bettlägerig war und nie nach draußen kam. In diesen Familien wurde täglich ungekochte Milch von 2 Ziegen getrunken.

In dem Serum dieser 5 Patienten und den beiden Ziegen wurden neutralisierende und komplementbindende Antikörper gegen das endemische Virus dargestellt.

Diese Beobachtung veranlaßte uns zu experimentellen Untersuchungen, die die Möglichkeit der Ausscheidung des Virus mit Ziegenmilch betrafen. Eine subkutane Infektion einer milchgebenden Ziege mit dem Graz-I,Stamm verursachte eine leichte Temperaturerhöhung am 3. und 4. Tag, doch keine anderen Krankheitserscheinungen. Das Virus konnte im Blut vom 1. bis 5. Tag und in der Milch vom 3. bis 8. Tag nach der Beimpfung

dargestellt werden. Die Viruskonzentration in der Milch war vor allem am 4. und 5. Tage hoch. (1,5—2 Mill. letale Dosen für die Maus pro Liter Milch) (14). Auch hier ist ein exakter Beweis, daß der Mensch durch Trinken von ungekochter Ziegenmilch infiziert werden kann, nicht geliefert, jedoch darf die Möglichkeit einer Infektion dadurch entweder per os oder durch Haut- oder Schleimhautwunden noch nicht ausgeschlossen werden. DK 616.988.25 - 036.21 (4 - 191)

Schrifttum: 1. Bedjanic, M., Rus, S., Kmet, J. und Vesenjak-Zmijanac, J.: Bull. World Health Org., 12 (1955), S. 503. — 2. Boer, C. J. de und Cox, H. R.: Journ. Immun., 55 (1947), S. 193. — 3. Edward, D. G.: Brit. Journ. exp. Path., 31 (1950), S. 515. — 4. Grinschgl, G.: Bull. World Health Org., 12 (1955), S. 535. — 5. Grinschgl, G.: Wien. med. Wschr., 105 (1955), S. 1042. — 6. Hloucal, L.: Schweiz. med. Wschr., 83 (1953), S. 78. — 7. Kmet, J., Vesenjak-Zmijanac, J., Bedjanic, M. und Rus, S.: Bull. World Health Org., 12 (1955), S. 491. — 8. Pattyn, S. R. und Wyler, R.: Bull. World Health Org., 12 (1955), S. 581. — 9. Pond, W. L. und Russ, S. B.: Bull World Health Org., 12 (1955), S. 591. — 10. Pond, W. L., Russ, S. B. und Warren, J.: Journ. Inf. Dis., 93 (1953), S. 294. — 11. Richling, E.: Bull. World Health Org., 12 (1955), S. 521. — 12 Salk, J. E., Lewis, L. J., Youngner, J. S. und Bennett, B. L.: Amer. Journ. Hyg., 54 (1951), S. 157. — 13. Smorodintseff, A. A.: Arch. Virusforsch., I (1940), S. 468. — 14. Tongeren, H. A. E. van: Arch. Virusforsch., VI/2-3 (1955), S. 158. — 15. Tongeren, H. A. E. van, Richling, E. N., Wilterdink, J. B. und Wyler, R.: Wien. med. Wschr., 105 (1955), S. 1046. — 16. Tongeren, H. A. E. van, Wilterdink, J. B., Wyler, R. und Richling, E.: Arch. Virusforsch., VI/2-3 (1955), S. 143. — 17. Verlinde, J. D., Tongeren, H. A. E. van, Pattyn, S. R. und Rosenzweig, A.:Bull. World Health Org., 12 (1955), S. 565. — 18. Vesenjak-Zmijanac, J., Bedjanic, M., Rus, S. und Kmet, J.: Bull. World Health Org., 12 (1955), S. 513.

Übersetzt von: Dr. med P. van Caneghem, München 15, Univ.-Hautklinik, Frauenlobstraße 9.

Summary: The author reports on a series of virological and epidemiological investigations concerning an endemic and epidemic occurrence of meningo-encephalitis in parts of Austria and in Slovenia. The investigations were sponsored by the League of Nations. A virus was detected as causative agent, which due to its pathogenic and immune-biological properties must be considered as a strain of the virus which causes the Russian spring-summer encephalitis. The disease appears in different clinical forms, of which the meningeal and spinal-paralytical ones cannot be distinguished from similar forms of poliomyelitis without virological and serological tests. There are, however, important epidemiological differences to poliomyelitis. The epidemiology indicates that both humans and various kinds of animals can be infected, the latter mostly without clinically noticeable symptoms. The virus can be demonstrated without experimental difficulties in arthropodes, chiefly in ticks (ixodes ricinus), after they have sucked blood from animals, infected with a viraemia. In nature, also related virus strains have been identified in ticks after sucking. Transmission tests by arthropodes have so far been without success. The epidemiological observations based on experimental investigations indicate that unboiled milk from infected goats may contain the virus, and that this milk may be a source of infection for humans.

Résumé: On donne un apperçu sur une série d'examens sérologiques et épidémiologiques d'une méningo-encéphalite survenant endémiquement et épidémiquement en Styrie et en Slovénie. On montre que l'agent causal est un virus qui doit être considéré, se basant sur ses propriétés pathogènes et immunologiques, comme une souche de virus de l'encéphalite russe printanière et estivale. La maladie survient sous plusieurs formes cliniques, dont les formes méningées et spinales paralytiques ne peuvent être distinguées de la poliomyélite sans examens virologiques et sérologiques. Il y a pourtant des différences épidémiologiques notables avec la poliomyélite. L'épidémiologie montre qu'aussi bien l'homme que différentes espèces d'animaux peuvent être infectés, ces derniers cependant sans signes cliniques manifestes. Le virus peut être mis en évidence dans des conditions expérimentales dans le corps d'arthropodes, surtout chez des tiques (ixodes ricinus), après qu'elles ont sucé du sang d'animaux en état de virémie. Dans la nature on trouve aussi des souches virales apparentées chez des tiques gorgées de sang. Les essais de transmission par des arthropodes n'ont pas réussi jusqu'à présent. De plus les observations épidémiologiques étayées par des recherches expérimentales, montrent que le lait de chèvre cru peut contenir le virus et que ce lait pourrait bien être une source d'infection pour l'homme.

Anschr. d. Verf.: Leiden (Holland), Institut voor Praeventieve Geneeskunde, Wassenaarseweg 56.

Aus der Med. Klinik der KEIO-Universität, Tokio (Direktor: Prof. Dr. med. *I. Mikata*)

Experimentelle, bakterielle Endokarditis (E. lenta)

Über Wirkung und Bedeutung von Phosphatid

von *I. Mikata*, Drr. med. *Narita* und *Murakami*

Zusammenfassung: Es wird eine systematische Entwicklungsmethode der Endocarditis lenta am Versuchstier durch Kombination von Streptococc. viridans mit Phosphatid beschrieben, wobei Befunde erzielt werden, die symptomatologisch und pathologisch mit der humanen E. lenta übereinstimmen. Die Methode ist unter geeigneten Bedingungen in der Lage, eine bis zu 100%ige Darstellung einer experimentellen E. lenta am Kaninchen zu ermöglichen.

Wir fassen unsere Meinung zusammen:

1. Phosphatid fördert die Entwicklung einer experimentellen E. lenta bedeutend; als Nebenbefund wurde mehrfach eine eitrige Polyarthritis gesehen.
2. Auch in der Kombination mit Phosphatid sind Menge und Virulenz des Streptococc. viridans von Bedeutung für das Entstehen einer experimentellen E. lenta; relativ geringe Mengen von St. viridans veranlassen weder eine Sepsis noch eine E. lenta.
3. Die wirksamste Fraktion im Phosphatid ist Kephalin; bei Zusatz dieser Fraktion können schon ein bis zwei Injektionen einer Kombination mit St. viridans eine typische E. lenta herbeiführen.
4. Wir erachten als den entscheidenden Faktor beim Entstehungsmechanismus der E. lenta die chemisch-toxische Wirkung der Kombination St. viridans/Phosphatid bzw. Kephalin; als weiterer Faktor muß eine Infektionsallergie in Betracht gezogen werden.
5. Die Phosphatid- bzw. Kephalinmethode besitzt große Bedeutung für das weitere Studium von Entstehungsmechanismus, Therapie und Prophylaxe der E. lenta sowie für die Beurteilung der Virulenz des Streptococc. viridans. Weitere analytische Untersuchungen über die oben genannten Probleme, über Fokalinfektionen sowie über Entwicklungshemmung der E. lenta werden nach Abschluß in späteren Mitteilungen veröffentlicht.

Schottmüller beschrieb 1910 die durch Streptococcus viridans verursachte septische Endokarditis als „Endocarditis lenta", über deren Problematik seit dieser Zeit zahlreiche Autoren veröffentlicht haben. In letzter Zeit, vornehmlich seit Erscheinen der Antibiotika, konnte die Mortalität der E. lenta auf 30—40% gesenkt werden; trotzdem blieben weite Gebiete der Ätiologie, Therapie und Entwicklung der Krankheit bisher ungelöst.

1951 fanden Highman und Altland eine systematische Entwicklungsmethode einer experimentellen Endokarditis an Ratten unter Verwendung von Hypoxämie und Unterdruck. Die Morbidität betrug 55 bis 87%.

Wir konnten diese Ergebnisse auch bei unseren Versuchen bestätigen, empfanden aber die lange Beobachtungszeit, den Mangel an makroskopischen Befunden, die Notwendigkeit von Serienpräparatuntersuchungen des ganzen Herzens sowie die hohe Tierkonsumption als Nachteil der Methode Highman-Altland.

Wir fanden eine leichte und sichere **Methode der Darstellung einer experimentellen E. lenta am Kaninchen** unter Verwendung der Kombination von Streptococcus viridans (hauptsächlich Streptococcus sanguis) und Phosphatid. Von Vorteil ist besonders das Auftreten von makroskopisch erkennbaren Herzklappenveränderungen. Unsere verschiedenen Versuche (zit. 4 bis 14) waren in Japan bereits Gegenstand mehrfacher Diskussionen.

Die in der Folge beschriebenen Experimente fanden alle am Kaninchen statt, die Versuchsmittel wurden alle i. v. injiziert.

1. Allergisierung mittels Rinder-Endokard-Phosphatid (R. E. P.)

13 junge, gesunde, ca. 2 kg schwere Kaninchen erhielten zur Vorbereitung an 5 aufeinanderfolgenden Tagen täglich je eine Injektion von: 3 ccm abgetöteten Streptococcus sanguis/Glu-

kosebouillon, kombiniert mit 5 bis 10 mg R.E.P., welches in 1 bis 2 ccm Alkohollösung gegeben wird (Methode Araki, 15).

Nach einem Intervall von drei Wochen erfolgt für drei Tage täglich je eine Injektion von lebendem Streptococcus sanguis, kombiniert mit je 10 mg R.E.P. Anschließend Aderlaß der A. carotis, Autopsie und histologische Untersuchung; Färbung mit Hämatoxylin-Eosin, Van-Gieson sowie Weigertsche Gramfärbung der Paraffinpräparate.

11 von 13 Tieren — ca. 85% — hatten geringe bis hochgradige verruköse Neubildungen an den Herzklappen, alle makroskopisch erkennbar. 7 Tiere wiesen einen Milztumor von mehr als 1,2 g auf, wobei Stauung, Sinuskatarrh und produktive Entzündung der roten Pulpa mit Makrophagen und basophilen Monozyten beobachtet wurden; das pathologische Bild entspricht der Lentamilz beim Menschen (16). Die Organkulturen von Herz, Leber, Milz und Niere sowie Blutkulturen waren mehrfach positiv. — Abb. 1*) zeigt eine geschädigte, deformierte Herzklappe mit großen ulzero-polypösen Verrukabildungen; die Verruka besteht zum größeren Teil aus Fibrin-, zum kleineren Teil aus Koagulationsthromben.

Abb. 2 in Weigerts Gramfärbung zeigt mehrfache Kokkenhaufen. Die Basis des Thrombus besteht aus hypertrophischem Endothelgewebe, das sich in stufenweise thrombus-organisierendes Granulationsgewebe verwandelt. In der Leukozytenzone sieht man auch Abszeßbildung, wobei die Leukozytenkerne Karyorrhexis und Pyknosis zeigen. Die Leukozyten infiltrieren in das hypertrophisch verdickte Klappengewebe, das aus endothelialen Mesenchymzellenwucherungen und Hyperplasien der kollagenen Fasern besteht. Als hypertrophische Endothelzellen erkennt man manche Monozyten (Fibroblasten, Myozyten und Histiozyten).

Außerdem sieht man allgemein pathologische Veränderungen, z. B. Myocarditis interstitialis acuta und Pericarditis acuta. Ein Aschoffknoten im Myokard konnte nicht beobachtet werden.

Maekawa (17, 18) behauptet in seinen Berichten über die experimentelle Allergie, das Organphosphatid wirke als Hapten und durch seine determinante Gruppe werde mittels des „Schleppers" (z. B. Serumeiweiß) das vollständige Antigen gebildet. Charakteristisch sei hierbei die Organspezifität des Phosphatides.

Wir benützten bei unserer experimentellen E. lenta — gewissermaßen als Modifikation der Allergietheorie von Maekawa — die Kombination von R.E.P. mit Streptococcus sanguis und konnten bei unseren Tieren in 85% das charakteristische Symptomenbild einer E. lenta erzeugen, das dem pathologischen Bild der humanen E. lenta entsprach. R.E.P. besaß also in unseren Versuchen eine besondere Bedeutung als Entwicklungsfaktor der experimentellen E. lenta. Allergische Gewebsveränderungen konnten wir kaum beobachten.

2. Allergisierung mit R.E.P., veränderte Injektionsmethode

Zum weiteren Studium des Sensibilisierungsmechanismus wurde in diesem Versuch die Injektionsmethode geändert, indem jeden zweiten Tag eine Kombination von 10 ccm lebenden Streptococcus-sanguis-Kultur und 1 ccm (= 5 mg) R.E.P. bei insgesamt 10 Tieren eingespritzt wurde. Alle Tiere wiesen — graduell verschieden — auf: Amämie, Leukozytose, Monozytose, BSG-Beschleunigung, Fieber, Septikämie. Einmal konnte eine Linksverschiebung gesehen werden. Die pathologischen Befunde entsprachen makroskopisch und histologisch dem Versuch 1.

Das Gesamtbild entsprach bis in Einzelheiten einer humanen E. lenta. Während bei Verwendung von Streptococcus viridans allein eine systematische, experimentelle Endocarditis septica nicht dargestellt werden konnte, war die Kombination von R.E.P. auch mit anderen Spezies der Viridansgruppe erfolgreich. Kontrollen nach der Methode des Versuches 2, jedoch unter Verwendung von R.E.P. mit Streptococcus bovis oder Streptococcus mitis oder Enterokokken wiesen gleiche Resultate auf.

Bei Zusatz von R.E.P. kann u. E. eine ausgeprägte, experimentelle E. lenta bis zu 100% dargestellt werden.

*) Die Abb. s. S. 1038.

3. Die Organspezifität des Phosphatides bei der experimentellen E. lenta

In der Gruppe A dieses Versuches erhielten 4 Kaninchen an Stelle von R.E.P. Menschen-Tonsillen-Phosphatid. Die Versuchsanordnung entsprach sonst dem Versuch 2. Die Ergebnisse waren identisch mit denen des Versuchs 2. Ein organspezifischer Unterschied zwischen R.E.P. und humanem Tonsillenphosphatid kann also nicht angenommen werden. — Abb. 6 zeigt makroskopisch wahrnehmbare, milien-bohnengroße, grau-weißliche, verruköse Neubildungen.

Histologisch fanden sich die gleichen, oben bereits erwähnten Ergebnisse.

Als Besonderheit des Versuchs 3, Gruppe A, möchten wir erwähnen, daß mehrfach eine eitrige Polyarthritis beobachtet wurde, die teilweise nur mikroskopisch nachgewiesen wurde. Das ist u. E. auf die Verwendung von humanem Tonsillenphosphatid zurückzuführen.

In der Gruppe B des Versuches erhielten drei Kaninchen Rinder-Gelenk-Phosphatid; sonst die übliche Versuchsanordnung. In allen drei Fällen konnten die typischen Entwicklungsstufen einer septischen E. lenta beobachtet werden. Klinische und pathologische Resultate entsprachen denen, die mit anderen Phosphatidarten erreicht wurden. Alle drei Tiere weisen außerdem auch eine eitrige Polyarthritis auf.

Etwas unterschiedlich verhielt sich die Gruppe C des Versuches, in dem die Injektionskombination mit Hühnereiphosphatid hergestellt wurde. Die offenbar große Toxizität dieser Phosphatidart für Kaninchen veranlaßte uns, die Quantität der Mikroorganismen und des Phosphatides zu mindern sowie die Zahl der Injektionen herabzusetzen. Zwei von drei Tieren starben nach der 4. Injektion. Das dritte Kaninchen gelangte regulär nach 7 Injektionen zur Autopsie und wies typische Befunde einer E. lenta auf, die den oben beschriebenen Resultaten entsprachen.

Unseren Untersuchungen zufolge kommen wir zu dem Schluß, daß die Art des Phosphatides in der Erzeugung einer typischen E. lenta am Tiermodell keine Rolle spielt, da zwischen den einzelnen Gruppen mit verschiedenen Phosphatiden keine wesentlichen Unterschiede bestehen. Auch das Hühnereiphosphatid wies u. E. weder eine Art- noch Rassenspezifität auf.

Bei der Betrachtung des Entwicklungsmechanismus der septischen E. lenta läßt sich u. E. ein infektions-allergischer Werdegang nicht ganz ausschließen; trotzdem sind wir der Meinung, daß die Virulenz des Streptococcus viridans durch einen bis jetzt noch unbekannten Faktor in der Phosphatidgruppe verstärkt und damit die Entwicklung von Sepsis und E. lenta begünstigt wird.

4. Über die wirksame Fraktion in den Phosphatiden

Aus dem oben genannten Hühnereiphosphatid extrahieren wir mit $CdCl_2$ die Lecithin- und die Kephalinfraktion; eine exakte Trennung beider Komponenten ist nun überaus schwierig, so daß beide wohl chemisch nicht 100%ig rein sein werden. Mittels einer neuen Methode gelang es uns wenigstens, Lecithin bzw. Kephalin in eine fast klare Lösung zu bringen, indem wir die Fraktionen erst mit Chloroform lösten und dieser Lösung dann Propylenglykol beimengten: 10 mg Lecithin-Cd-Komplex oder 4,56 mg Kephalin-Cd-Komplex löst man so in je 1 ccm. Bei Injektion der Fraktionen in dieser Lösung kann man nennenswerte Nebenwirkungen auf die Tiere vermeiden.

Gruppe A, Lecithin: Übliche Untersuchungsmethode, wobei an Stelle von Phosphatid 10 mg Hühnerei-Lecithin-Cd-Komplex in 1 ccm Chloroform/Propylenglykol verwandt wurde. 5 Tiere erhielten graduell unterschiedlich 1 bis 7 Injektionen.

Der Wirkungsunterschied zwischen Phosphatid und Lecithin ist deutlich. An 4 Tieren konnten keine makroskopischen Endokardveränderungen gesehen werden. Nur ein Fall zeigte eine histologische Thrombusbildung; dieser Fall sowie ein anderes Tier wiesen in Organkulturen eine Sepsis auf. Eine typische E. lenta wurde nicht gesehen. Die Lecithinkombination

ist u. E. also nur in geringem Maß in der Lage, eine E. lenta am Tiermodell zu entwickeln.

Gruppe B, Kephalin: Übliche Untersuchungsmethode, wobei die Streptokokkenkultur mit 4,56 mg Kephalin-Cd-Komplex in 0,25 ccm Chloroform/0,75 ccm Propylenglykol kombiniert wurde. Die Zahl von 7 Injektionen der genannten Kombination war nur an einem Tier möglich; die Toxizität des Mittels war so groß, daß 4 Kaninchen schon nach der ersten oder zweiten Injektion im Laufe von ein bis vier Tagen nach Behandlungsbeginn starben. Bei den vorzeitig gestorbenen Tieren fanden sich trotzdem in allen Fällen makroskopisch deutliche Veränderungen, wie z. B. Endocarditis verrucosa.

Abb. 13 und 14 zeigen die Resultate des vollständig behandelten Tieres. Klinisch zeigten sich bei diesem Kaninchen schon nach der zweiten Injektion charakteristische Zeichen einer E. lenta.

Bei den weiteren Kaninchen wurde die Injektionskombination modifiziert, indem man eine sehr geringe Menge von Streptococcus-sanguis-Kultur mit einer ebenfalls verminderten Menge Kephalin-Cd-Komplex gab. Diese Tiere zeigten eine vorübergehende Septikämie, aber zur Zeit der Sektion keine Sepsis mehr.

Die Abb. 15 und 16 zeigen die Resultate eines Versuchstieres, das eine einmalige Injektion einer relativ großen Menge Kephalin erhielt (7 mg Kephalin-Cd-Komplex, kombiniert mit 7 ccm der Streptokokkenkultur). Schon nach einer Injektion ließ sich hier eine typische E. lenta entwickeln.

Wir schließen aus dem obigen, daß erstens die Kephalinfraktion der wirksame Bestandteil für die Entwicklung einer E. lenta ist und daß zweitens ein Minimum von mehr als 4 ccm der Streptococcus-sanguis-Kulturbouillon nötig ist, um eine typische E. lenta experimentell darzustellen.

Während Streptococcus viridans allein wohl eine vorübergehende Septikämie oder vereinzelt auch eine E. lenta experimentell verursachen kann, ist u. E. die Mitwirkung von Kephalin bzw. Phosphatid in ausreichender Menge eine Vorbedingung für die Darstellung einer echten, experimentellen E. lenta septica. DK 616.126 - 002 - 02 : 616.981.21 Streptococ. viridans

Wir möchten an dieser Stelle unseren Dank für pathologische Untersuchungen ausdrücken den Professoren: Dr. S. Aoki, Keio-Universität, Tokio, Dr. K. Okamoto, Tohoku-Univ., Sendai, Dr. F. Yamori, Univ. Kobe.

Schrifttum: 1. Schottmüller: Münch. med. Wschr., 56 (1910), S. 619. — 2. Highman a. Altland: Proc. soc. Exp. Biol. and Med., 75 (1950), S. 573—577. — 3. Highman a. Altland: Proc. soc. Exper. Biol Med., 78 (1951), S. 590—593.— 4. Mikata, Murakami, Yorifuji: u. a., Vortrag auf d. 16. Tagg. d. japan. Gesellschaft f. Kreislaufforschung (1951). — 5. Mikata: Vortr. 49. Tagg. d. japan. Ges. f. Inn. Med. (1952). — 6. Murakami, Hashimoto, Murata, Yorifuji, Miki: J. KEIO Med. Soc., 29 (1951), S. 7. — 7. Yorifuji: J. KEIO Med. Soc., 29 (1952), S. 8. — 8. Murakami, Murata: 17. Tagg. d. japan. Ges. f.Kreislaufforschg. (1953). — 9. Murata: J. KEIO Med. Soc., 30 (1953), S. 6. — 10. Murakami, Hashimoto, Miki: J. KEIO Med. Soc., 30 (1953), S. 67. — 11. Narita, Murakami, Hashimoto, Yorifuji, Murata, Sakakibara: Abl. Hyogo-präfektur, 1 (1953), S 2. — 12 Narita, Murakami: u. a. Vortrag 33. Tagg. d. KEIO Med. Soc. (1953). — 13. Matsumoto, Sakakibara, Murakami: J. KEIO Med. Soc., 31 (1954), S. 3. — 14. Murakami, Sakakibara, Matsumoto: J. KEIO Med. Soc., 31 (1954), S. 6. — 15. Araki: Jap. Circulat. J. 13, 9 u. 10 (1949—1950). — 16. Anderson: Textbook of Path. Anatomie. — 17. Maekawa: J. Jap. Soc. Int. Med., 37 (1948), Nr. 4 und 5. — 18. Maekawa: Hämatolog. Kongreßbericht (1948), Bd. 1. — 19. White: Cornell Univ. Abstracts of theses 195 (1944). 20. Westphal u. Lüderitz: Dtsch. med. Wschr., 78 (1953), S. 21.

Summary: A systematical method for the development of subacute bacterial endocarditis (s. b. e.) in the test animal by combined administration of streptococcus viridans and phosphatide is described. The authors obtained findings which conformed with the findings of s. b. e. in humans. Under suitable conditions the method can demonstrate experimental s. b. e. in rabbits with characteristic symptoms in 100 per cent of the cases. The author's opinion is as follows:

1. Phosphatide considerably promotes the development of experimental s. b. e. In several cases a purulent polyarthritis was noted.
2. Also in combination with phosphatide, quantity and virulence of streptococcus viridans are important for the development of experimental s. b. e. Relatively small quantities evoke neither sepsis nor s. b. e.
3. The most effective fraction in the phosphatide is cephaline. When this fraction is added, one or two injections of a combination of this and of streptococcus viridans can evoke a typical manifestation of s. b. e.
4. The authors are of the opinion that the essential factor in the mechanism of the development of s. b. e. is the chemical toxic effect of the combination of streptococcus viridans and phosphatide, respectively cephaline. Infectious allergy must be taken into consideration as a further factor.
5. The phosphatide-, respectively cephaline-, method is of great significance for further studies on the mechanism of development, therapy and prophylaxis of s. b. e. as well as for the evaluation of the virulence of str. viridans. Further analytic investigations on the above mentioned problems, on focal infection as well as on the inhibitory effect on the development of s. b. e. will be published later when the work concerned is concluded.

Résumé: On décrit une méthode permettant de provoquer chez l'animal d'expérience une endocardite lente en combinant le streptococcus viridans et des phosphatides. Cette endocardite ressemble autant au point de vue symptomatologique que pathologique à la maladie d'Osler chez l'homme. Grâce à cette méthode on peut provoquer chez le lapin une endocardite dans 100% des cas.

Voici les conclusions de ces recherches:

1. Les phosphatides favorisent nettement le développement de l'endocardite lente expérimentale; on a observé souvent une polyarthrite purulente comme phénomène accessoire.
2. La quantité et la virulence des streptocoques sont importantes pour l'apparition de l'endocardite lente expérimentale; un nombre relativement petit de streptocoques ne provoque ni septicémie, ni endocardite lente.
3. La fraction la plus active des phosphatides est la céphaline; quand on ajoute cette fraction on peut déjà après une ou deux injections, en combinaison avec le streptococcus viridans provoquer une endocardite lente typique.
4. On considère que le facteur décisif dans le mécanisme d'apparition de l'endocardite lente est une action chimique et toxique de la combinaison streptococcus viridans et phosphatides ou céphaline; un autre facteur entrant en ligne de compte est l'allergie infectieuse.
5. La méthode aux phosphatides ou céphalines est importante pour l'étude du mécanisme de l'apparition, le traitement et la prophylaxie de la maladie d'Osler ainsi que pour pouvoir juger de la virulence du streptococcus viridans. Dans une autre communication on décrira des recherches analytiques sur les problèmes mentionnés plus haut et sur l'inhibition du développement de l'endocardite lente.

Anschr. d. Verf.: Tokio (Japan), Med. Klinik der KEIO-Universität.

Kwashiorkor oder kindliche Pellagra*)

von Dr. med. *Cesar Pernetta*, Privatdozent für Kinderkrankheiten an der Faculdade Nacional de Medicina und Mitarbeiter am Instituto Fernandes Figueira, Rio de Janeiro (Brasilien)

Zusammenfassung: Bei den Kleinkindern der armen, in der tropischen und subtropischen Zone wohnhaften Bevölkerungsschichten findet man häufig ein durch schwere Dystrophie charakterisiertes Syndrom, welches von Ödemen begleitet wird und Hand in Hand mit gastro-intestinalen, kutanen und nervösen Erscheinungen geht. Dieses Syndrom ist seitens der lateinamerikanischen Ärzte unter unterschiedlicher Benennung studiert worden (Multiples Karenzsyndrom des Kindesalters, Kindliche Pellagra) und ähnelt dem in Afrika unter dem Namen Kwashiorkor beschriebenen. Es ist eine Folgeerscheinung und gleichzeitig eine Anzeigestellung des Tiefstandes des sozialen und wirtschaftlichen Niveaus der Bevölkerung und stellt ein schwer zu lösendes ärztliches und soziales Problem dar. Die Ernährung der befallenen Kinder ist überaus arm an Proteinen und anderen grundlegenden Aufbaustoffen. Richtungsweisend für die Prophylaxe und die Behandlung ist das Ernährungsregime.

In der Pathologie der Kinderkrankheiten begegnen wir in den tropischen und subtropischen Landstrichen häufig Ausfallserscheinungen, welche durch mangelnde Zufuhr wichtiger Nährstoffe bedingt sind, für die jedoch keinerlei klimatische oder Rasseneinflüsse verantwortlich gemacht werden können, sondern lediglich das niedere soziale und wirtschaftliche Niveau eines großen Teiles der Bevölkerung.

So erklärt es sich, daß in den unbemittelten Schichten — es handelt sich dabei vorwiegend um Kinder von eins bis drei

*) Die Abb. s. S. 1039.

Jahren — oftmals ein **Symptomenkomplex** beobachtet werden kann, als dessen charakteristisches Merkmal eine schwere Dystrophie hervorzuheben ist, mit der die Bildung von Ödemen sowie das Auftreten von entzündlichen Prozessen des Magen- und Darmtraktus und von kutanen und nervösen Störungen Hand in Hand gehen.

Dieses Syndrom ist in fast allen lateinamerikanischen Ländern unter den mannigfachsten Bezeichnungen beschrieben worden: Pellagroides Syndrom der Beriberiträger, durch Zusammenwirken verschiedener Umstände bedingte infantile Avitaminose, Polykarenzsyndrom, Hydrokachexie, durch abnorm starken Ausfall an Aufbaustoffen bedingte Dystrophie, kindliche Pellagra usw.

Ein dem für Lateinamerika aufgezeigten ähnliches Krankheitsbild trifft man bei der eingeborenen Bevölkerung von Afrika an, woselbst es gemeinhin unter dem Namen **Kwashiorkor** bekannt ist, einer Bezeichnung, die heutzutage vorzugsweise angewandt wird, und das besonders, seitdem die Weltorganisation für Gesundheitswesen die Monographie von Brock und Autret veröffentlicht hat.

In ihrem Anfangsstadium entwickelt sich die Krankheit langsam und schrittweise. Zu dem Gewichtsverlust treten Abmagerung und vage gastro-intestinale Störungen (hauptsächlich Diarrhöe). In der Folge kommt es zu Ödem- und Erythembildungen und zu Schleimhautläsionen und damit zu einem endgültigen Abschluß der pathologischen Veränderungen an der Kutis. In gewissen Fällen ist eine akute Infektion der direkte Vorläufer der Ausfallserkrankung.

Die kutanen Erscheinungen bestehen in Erythembildungen und in pigmentären Abschilferungsläsionen.

Die **Erytheme** bieten sich dem Beschauer als mehr oder minder ausgedehnte, an ihren Rändern scharf umrissene und zu Beginn stark gerötete, glatte, intensiv gefärbte und trockene Gebilde dar. Nach und nach nimmt die Oberhaut einen dunkleren Ton an und löst sich letzten Endes als breite, dunkelbraune Schuppen ab, wobei sie an den fraglichen Stellen eine hellere und dünne Haut zurückläßt. Hier und da geht dieser Abschilferung die Bildung von Blasen und Bläschen voraus, die bei ihrem Aufbrechen eine rote, exsudative Oberfläche erkennen lassen.

Abb. 1; 2]. Kind mit starken ödematösen Erscheinungen und Hautläsionen

Im näheren Umkreise des Erythems sieht man Zonen, in denen die Haut lediglich ausgetrocknet und rauh erscheint, außergewöhnlich pigmentreich ist und sich abschält. Derartige Stellen weisen eine ganz unterschiedliche Ausdehnung auf. Einmal handelt es sich um kleine, unregelmäßig gezackte, aber klar umrissene Flecken, ein andermal um über eine ausgedehnte Fläche verstreute Gebilde. Wesentlich seltener finden wir Zonen von verwaschener Färbung, wie beispielsweise in Fällen erworbenen Pigmentmangels der Haut.

Man trifft die Hautläsionen vor allem an der Streckseite der Gliedmaßen, am Gesäß, Damm, in der Schamgegend, an den Geschlechtsorganen und auf der Rückseite des Thorax. Hin und wieder tauchen sie an der behaarten Kopfhaut auf; seltener in der Bauchgegend. Im Gesichte beschränkt sich ihr Vorkommen meistens auf die nähere Umgebung des Mundes; Fußsohlen und Handflächen werden kaum jemals betroffen. Immerhin besteht die Möglichkeit einer generalisierten Verbreitung.

Auffällig ist das Aussehen der **Haare,** die sich häufig lichten und dünn und farblos werden, ein Umstand, der besonders bei Kindern der schwarzen Rasse die Aufmerksamkeit auf sich lenkt.

Der **Durchfall** ist anhaltend und hartnäckig, ohne daß jedoch die Exkremente ein irgendwie charakteristisches Aussehen besäßen. Hier und da kommt es zu Erbrechen.

Gewöhnlich weist die **Mundschleimhaut** an vielen Stellen Zeichen starker Hyperämie auf. Die Zunge hat zu Anfang eine rote Farbe und deutlich hervortretende Papillen. Diese schrumpfen später, wodurch die Oberfläche des Organes ein rotes, glattes und glänzendes Aussehen bekommt. In anderen, keineswegs seltenen Fällen bedeckt ein dicker Belag nahezu die ganze Zunge, wobei lediglich ihre Ränder und die Zungenspitze freibleiben. Oftmals beobachtet man Entzündung der Mundschleimhautwinkel („Perlèche" oder Wundbildung an den Mundwinkeln) und der Lippen.

Häufig wird auch die **Speiseröhre** befallen, deren Läsionen durch Schluckbeschwerden verdeutlicht werden.

Daß auch das **Nervensystem** in Mitleidenschaft gezogen wird, kommt in der psychischen Sphäre durch das simultane Vorhandensein von krankhafter Teilnahmslosigkeit und von Angstzuständen zum Ausdruck. Die Kinder sind deprimiert und bezeigen keinerlei Interesse an den Vorgängen, die sich in ihrer Umgebung abspielen. Ihr Gesichtsausdruck ist leidend und verrät, daß sie sich schlecht fühlen. Sie schlafen kaum, stoßen häufige Seufzer aus, sind gereizt und schlecht gelaunt und reagieren nicht selten mit herzzerreißendem Weinen auf Eindrücke der Umwelt oder sogar auf die Annäherung irgendwelcher Personen. In einem unserer Fälle stellten wir eine stärker betonte psychische Störung melancholischen Types fest.

Eine weitere ständige Erscheinung ist die ausgesprochene, hartnäckige **Appetitlosigkeit,** die häufig dazu zwingt, die Nahrung durch eine Speiseröhrensonde zuzuführen.

Der **Muskel**tonus ist gewöhnlich herabgesetzt. Die Sehnenreflexe verlaufen in den unterschiedlichen Fällen in einer ausgesprochen inkonstanten Art und Weise. Manchmal sind sie normal, ein andermal wiederum übermäßig stark, bei noch anderen Gelegenheiten herabgesetzt oder fehlen völlig. Die letztere der angezogenen Möglichkeiten trifft vorzugsweise für die unteren Extremitäten zu. Bei einigen unserer Fälle ließ sich intentionsartiges Zittern beobachten.

Bei der kindlichen Pellagra findet man unter Umständen noch weitere krankhafte Erscheinungen an der Schleimhaut, unter welchen die Entzündung der Augenbindehaut und die von Vulva und Scheide hervorgehoben zu werden verdienen.

Die **Ödeme** als konstantes Symptom können räumlich begrenzt oder allgemein verbreitet sein. Bei den leichteren Erscheinungsformen beschränkt sich ihr Vorkommen auf das Ende der unteren Extremitäten. Manchmal jedoch befallen sie den Körper in seiner Gesamtheit, wobei sie dann, wie üblich, vor-

zugsweise in den Regionen des lockeren Unterhautzellgewebes (an den Augenlidern und an den Geschlechtsorganen) auftreten, während es gleichzeitig zu einer Ansammlung wäßriger Flüssigkeit in der serösen Haut kommt.

Der **Ernährungszustand** weist tiefgreifende Veränderungen auf. Zu der Unzulänglichkeit des Gewichtes und des Körperbaues kommt eine augenfällige Zurückgebliebenheit der körperlichen und geistigen Entwicklung. Der Ablauf der statischen und der motorischen Funktionen vollzieht sich mit erheblichen Verzögerungen. Das zweijährige Kind läuft noch nicht und vermag sich des öfteren nicht einmal auf den Füßen zu halten.

Die **Herabsetzung der Immunität** ist beträchtlich. Deshalb erscheint auch das Krankheitsbild ständig mit sekundären Infektionen durchsetzt, die wie in einem „circulus vitiosus" ihrerseits dazu beitragen, das Bild der Karenzerscheinungen noch bedenklicher zu gestalten.

Diese **Infektionen** treten häufig an der Haut, am Darm, am Munde, an den Augen und in den Harnwegen auf. Eine entscheidende Rolle — hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens, der Hartnäckigkeit und der Schwere der Fälle — spielen sie jedoch in erster Linie in den Atemwegen. Gelegentlich der Erstuntersuchung lassen sich nicht selten Anzeichen von gleichzeitiger Entzündung der Nasen- und Pharynxschleimhaut, sowie von Simultanentzündung der Luftröhre und der Bronchien feststellen. Zu vielen Malen wird der Pellagrakranke schon mit Bronchopneumonie ins Krankenhaus eingeliefert, oder die besagte Komplikation tritt einige Tage später auf.

Wird nicht in den spontanen Ablauf der Krankheit eingegriffen, dann endet sie fast immer mit dem Tode.

In den Fällen, welche dank angezeigter Behandlung einen günstigen **Verlauf** nehmen, bessert sich der Allgemeinzustand nach und nach, wobei es dann zu einer mehr oder minder schnellen Rückbildung der Symptome kommt. Die Ödeme verschwinden gewöhnlich in wenigen Tagen; die Rückbildung vollzieht sich jedoch nicht immer mit absoluter Regelmäßigkeit; man kann im Gegenteil ein häufiges Auf und Ab des regressiven Prozesses beobachten. Die Hautläsionen bilden sich allmählich zurück, so daß die Haut einige Wochen später ihr völlig normales Aussehen besitzt. Die zu Anfang stets besonders große Appetitlosigkeit erfährt ebenfalls in Bälde eine günstige Beeinflussung und macht während des Genesungsstadiums häufig einem ausgesprochenen Heißhunger Platz. Die sonstigen neuro-psychischen Symptome verschwinden meistens in Kürze, wobei oft die Plötzlichkeit überrascht, mit der es zu einer Wandlung der Laune und der Gemütsverfassung kommt.

Im Gegensatz zu den beim afrikanischen Kwashiorkor gemachten Beobachtungen hat man hierzulande die für die Krankheit typischen Folgeerscheinungen: permanente Leberzirrhose und Empfänglichkeit für Krebs nicht festzustellen vermocht.

Von den Ergebnissen der Laboratoriumsuntersuchung ist zweifelsohne das konstanteste und wertvollste die **Hypoproteinämie.** Der Gesamtindex der im Serum enthaltenen Proteine erscheint bedeutend herabgesetzt, und eine separat vorgenommene Bestimmung des Globulins und des Serins läßt eine intensive Herabminderung des letzteren erkennen. Der Koeffizient Serin : Globulin erscheint mithin überaus niedrig und liegt zahlenmäßig fast stets unterhalb der numerischen Einheit. Bei einem unserer Fälle, der als geheilt entlassen wurde, sank der Serinindex bis auf 0,55 g und der für Globulin bis auf 2,11 g, auf 100 ml Serum berechnet. Nimmt der Fall einen günstigen Verlauf, so zeigt die Proteinämie einen langsamen Anstieg, der sich jedoch nicht so schnell vollzieht wie das Abklingen der Ödeme.

In der Mehrzahl der Fälle besteht **Anämie,** immer jedoch in mäßigem Umfange und meistens isochromischer oder hyperchromischer Natur. Die Katsch-Kalk-Probeuntersuchung ergibt nur das Vorhandensein ganz geringer Mengen von Magensäure. Die Pankreasfermente sind stark herabgesetzt. Die bioptische Punktion der Leber zeigt eine starke Fettinfiltration dieses Organes auf.

Bei einer einfachen Überprüfung des den kleinen Patienten auferlegten **Ernährungsregimes** fällt sofort die Unzulänglichkeit an elementarsten Aufbaustoffen ins Auge. Es handelt sich dabei um Kinder, deren Ernährung ausschließlich aus Zerealienschleim, Mehlbrei, Suppen von Hülsenfrüchten (schwarzen Bohnen) und hin und wieder aus ganz geringfügigen Mengen anderer Gemüsearten (Kartoffeln, Mohrrüben) und einigen wenigen Früchten (Bananen) besteht. Völlig fehlen die hochwertigen Proteine tierischer Herkunft (Milch, Eier, Fleisch, Herz, Hirn, Leber, Nieren usw.).

Die Ernährungsanamnese und das typische und komplette Krankheitsbild, das sich mit den von uns aufgezeigten Erscheinungsformen deckt, führen gemeinschaftlich mit der bei nicht zu spät einsetzender Behandlung schnellen und günstigen Evolution zu dieser Diagnosestellung.

Die **Obduktion** ergibt außer infektiösen Komplikationen (unter denen die Bronchopneumonie vorherrscht) das Bestehen genereller Atrophie und Degenerationserscheinungen an verschiedenen Organen. Die Leber zeigt ausgedehnte Fettinfiltrationen, während am Pankreas eine Atrophie der alveolären Drüsen und starke Fibrosis auffällt.

Die **Ätiologie** und die **Pathologie** haben ein und denselben Angelpunkt, nämlich die durch mangelnde Zufuhr wichtiger Nährstoffe bedingten Ausfallserscheinungen: einmal die ungenügende Versorgung mit Proteinen und in zweiter Linie die unzureichende Darreichung von zur Vitamingruppe B gehörigen Elementen.

Die von der Weltorganisation für Gesundheitswesen gewählte **Bezeichnung Kwashiorkor** ist Gegenstand heftiger Kritiken gewesen, da dieser Name den Gedanken an irgendeine neue und geheimnisvolle Krankheit aufkommen läßt, während es sich in Wirklichkeit um nichts anderes handelt als um ein schweres Unterernährungssyndrom, welches dem „Mehlnährschaden" Czernys und Kellers ähnelt, sich von diesem hingegen durch einige auf den Zeitpunkt seines Inerscheinungtretens bezügliche Besonderheiten unterscheidet. Die im Jahre 1953 in Lateinamerika zusammengetretene Dritte Konferenz für Ernährungsprobleme regte an, man möge den Ausdruck Multiples Ausfallssyndrom des Kindesalters benützen.

Die zutreffendste Bezeichnung wäre entschieden Hunger. Um uns jedoch einer beschönigenden Umschreibung zu bedienen, erscheint uns, daß der Name „kindliche Pellagra" dem Worte „Kwashiorkor" gegenüber den Vorzug verdient.

Das klassische Krankheitsbild der **Pellagra** beim Erwachsenen wurde zum ersten Male im Jahre 1735 von dem spanischen Arzte Casal beschrieben. Der Name Pellagra wurde erstmalig von Frapoli, Mailand, gebraucht. Die denkwürdigen, durch moderne Forscher erweiterten Untersuchungen von Goldberger bewiesen, daß die Krankheit auf Mangel an Proteinen und an zur Vitamingruppe B gehörigen Elementen zurückzuführen ist. Wenn die Krankheit im frühen Kindesalter viel schwerere und heftigere Formen als beim Erwachsenen annimmt, so erklärt sich das aus den physiologischen Besonderheiten des Kleinkindes und besonders durch sein schnelles Wachstum, das einen gesteigerten Proteinbedarf des Organismus bedingt und bei ungenügender Eiweißstoffversorgung besonders schwerwiegende Schäden im Gefolge hat.

Die **Prophylaxe** ist unter ärztlichem Gesichtspunkt einfach und erfolgverheißend: sie läßt sich dahin zusammenfassen, daß man ein lückenloses und dem jeweiligen Lebensalter angepaßtes Ernährungsregime zur Anwendung bringen soll. Unter sozialem Gesichtswinkel indessen stellt sie in den wirtschaftlich rückständigen Ländern ein schwer zu lösendes Problem dar, und das wegen der übersteigerten Preise für proteinreiche Nahrungsmittel. Man versucht neuerdings diese Frage dadurch zu lösen, daß man für die Ernährung des Kleinkindes auf entrahmte Milch und gewisse an Proteinen reiche Vegetabilien, wie zum Beispiel die Sojabohne, zurückgreift.

Im Brennpunkte der **Behandlung** steht die den Umständen anzupassende Diät, die im Rahmen des Möglichen komplett und harmonisch sein soll.

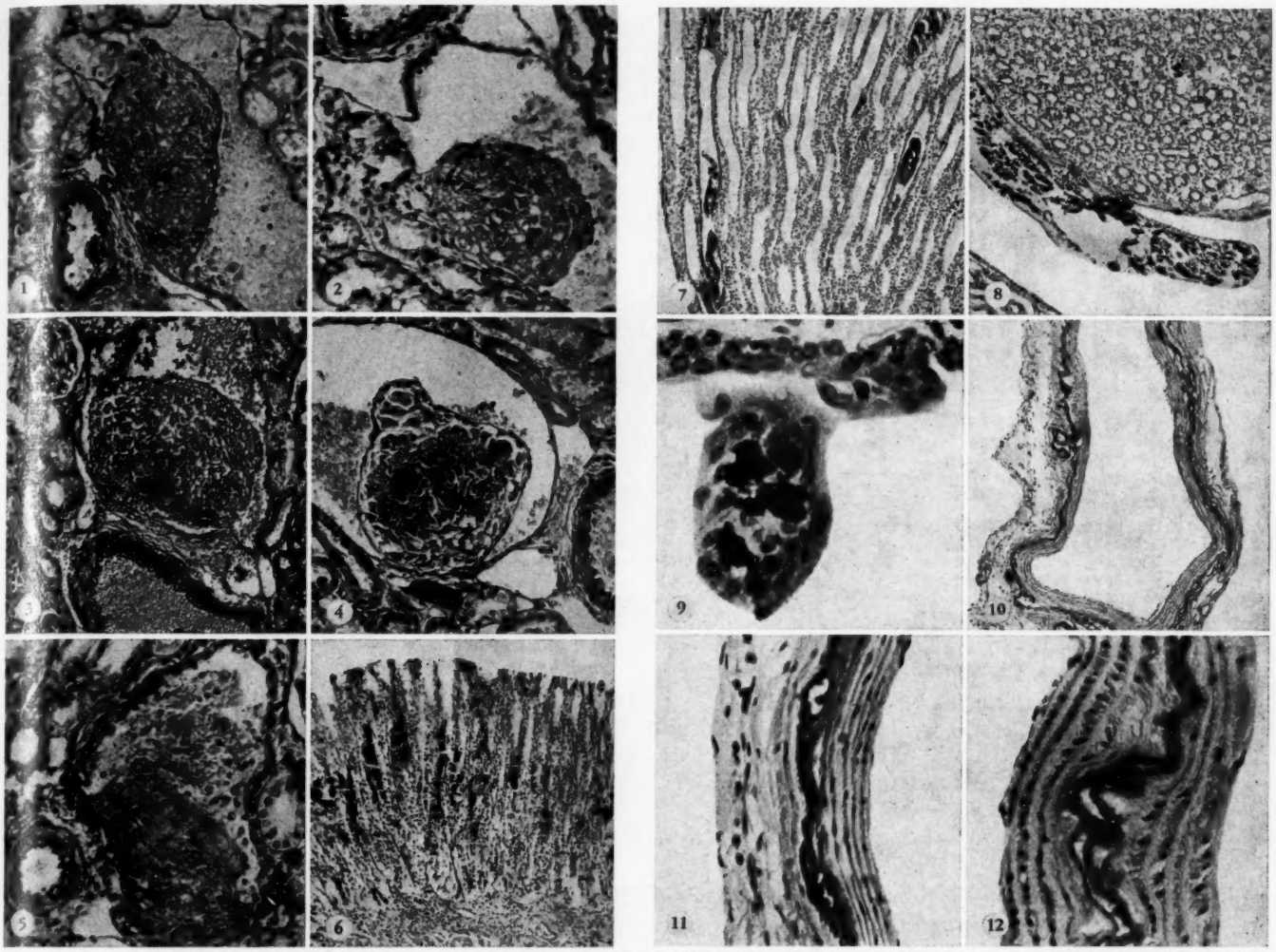


Abb. 1 bis 4: Verschiedene Formen von „Venenkissen" bei den mit Calciferol, COLA und DOCA behandelten Ratten der Gruppe 8. Zwei dieser Strukturen sind mehr oder weniger flach an der Venenwand ansitzende Bindegewebsbildungen, die keine Anzeichen hyaliner Degeneration zeigen (Abb. 1 und 2), während die anderen mehr oder weniger stark hyalin degenerierte Regionen enthalten und weitgehend abgeschnürt sind (Abb. 3 und 4). Das Endothel ist durchwegs gut erhalten (PAS, Vergrößerung 190mal)

Abb. 5: Wandständige Thrombose in einer mittelgroßen Nierenvene einer Ratte der Gruppe 8 (PAS, Vergrößerung 190mal)

Abb. 6: Magenschleimhaut einer Ratte der Gruppe 8 mit ausgedehnter Kalkablagerung in der mittleren Schicht der Mukosa (v. Kossa, Vergrößerung 100mal)

Abb. 7: Nierenpapille mit mehreren Kalkzylindern bei einer Ratte der Gruppe 8 (v. Kossa, Vergrößerung 75mal)

Abb. 8: Teilweise von der Papille abgeschnürte große, weitgehend verkalkte Formation an der Oberfläche der Nierenpapille einer Ratte der Gruppe 8 (v. Kossa, Vergrößerung 75mal)

Abb. 9: Starke Vergrößerung eines fast vollkommen abgeschnürten verkalkten Knötchens, dessen Epithel noch vollkommen normal ist. Derartige Knötchen an der Papillenoberfläche werden anscheinend allmählich vollkommen abgeschnürt und in das Nierenbecken abgestoßen (v. Kossa, Vergrößerung 450mal)

Abb. 10: Übersichtsbild des Aortenbogens einer Ratte aus Gruppe 6, die mit Calciferol und COLA behandelt wurde. Die mittleren Schichten der Aortenwand sind durchwegs verkalkt (v. Kossa, Vergrößerung 75mal)

Abb. 11 u. 12: Teile der in Abb. 10 dargestellten Aortenwand. Bei dieser höheren Vergrößerung sieht man die Verkalkung bei vollkommener Abwesenheit von entzündlichen oder hyalinen Veränderungen deutlich (v. Kossa, Vergrößerung 400mal)

I. M. Hall, Tuberkulose-Schutzimpfung in Großbritannien

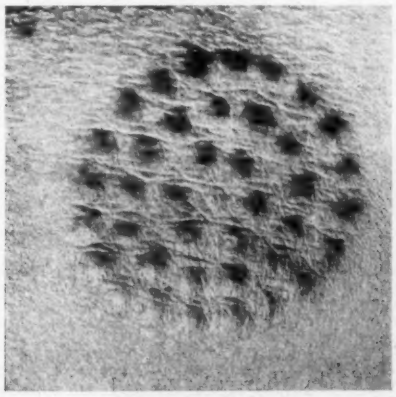


Abb. 1

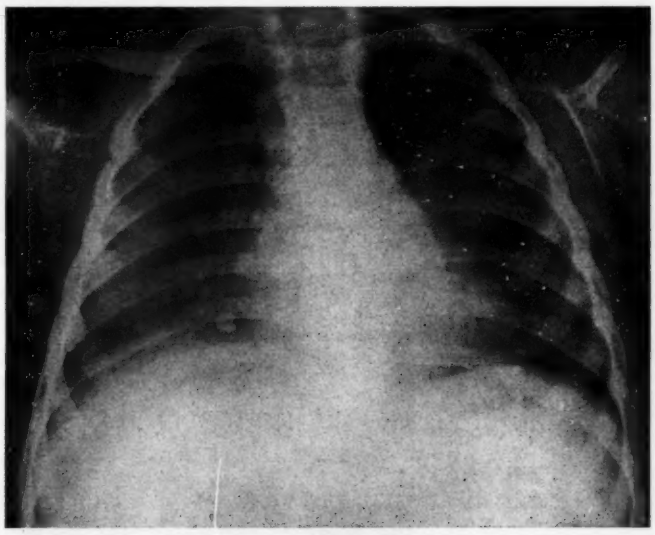


Abb. 2

Abb. 1: (Versuch 1), Endokarditis der Aortenklappe

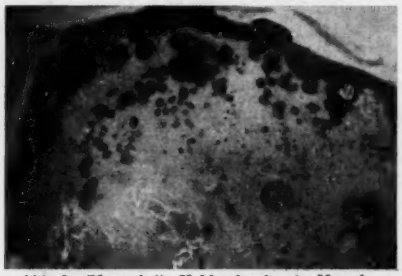


Abb. 2: (Versuch 1), Kokkenhaufen in Verruka

Abb. 3: (Versuch 2), Endokarditis an Aortenklappe und Mitralis

Abb. 4: (Versuch 2), Endocarditis ulceropolyposa

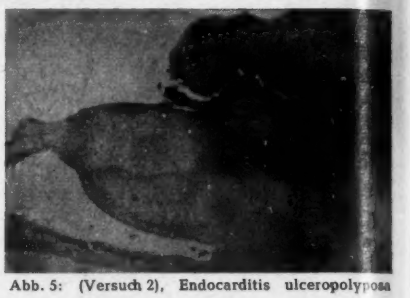


Abb. 5: (Versuch 2), Endocarditis ulceropolyposa

Abb. 6: Gr. A (Versuch 3), Mitralis, Endocarditis ulcero-pol.

Abb. 7: Gr. A (Versuch 3), Endocard. ulcero-pol.

Abb. 8: Gr. B (Versuch 3), Endocard. ulcero-pol.

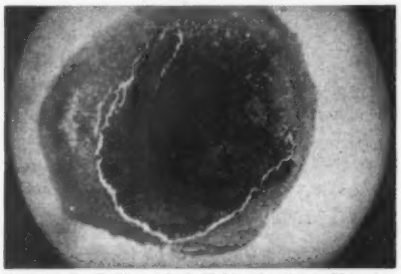


Abb. 9: Gr. B (Versuch 3), Kokkenhaufen in Verruka

Abb. 10: Gr. C (Versuch 3), Mitralis u. Aortenklappe, Endocardit. ulcero-polyposa

Abb. 11: Gr. C (Versuch 3)

Abb. 12: Gr. A (Versuch 4), Thrombusbildung

Abb. 13: Gr. B (Versuch 4), Endocarditis ulcero-pol. Aortenklappe

Abb. 14: Gr. B (Vers. 4), Kokkenhaufen in Verruka

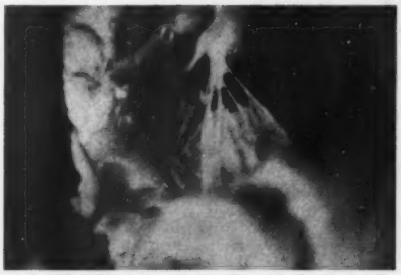


Abb. 15: Gr. B (Versuch 4), Mitralis, E. ulcero-pol.

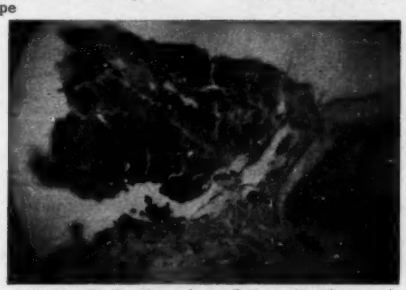


Abb. 16: Gr. B (Versuch 4), Endocardit. ulcero-pol.

Abb. 2: 1j. Kind. Man beobachte den Ausdruck von Ruhelosigkeit und schlechtem Allgemeinbefinden, die Geschwürsbildung an den Mundwinkeln und das völlig entfärbte Haar

Abb. 3: Das gleiche, auf obiger Abb. dargestellte Kind. Man erkennt die Ödeme und die Hyperpigmentation der Haut

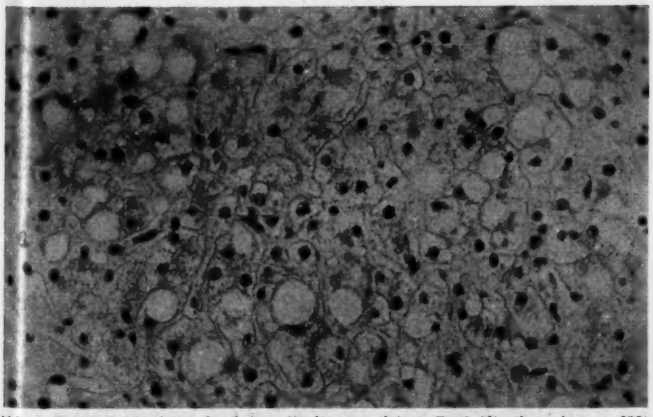


Abb. 4: Bioptische Punktion der Leber, die die ausgedehnte Fettinfiltration erkennen läßt

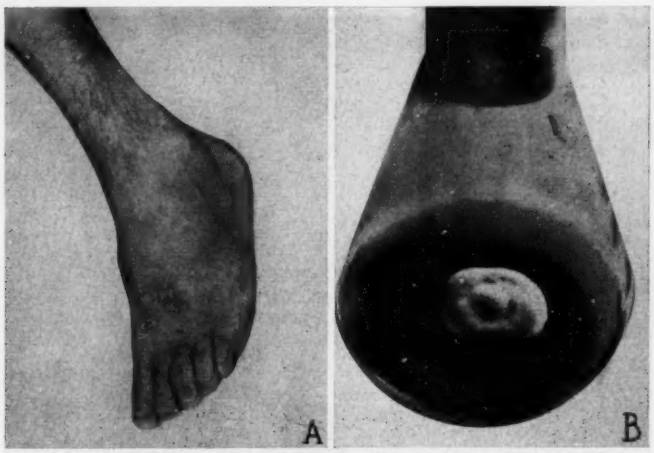


Abb. 1: A = Fuß-Maduromykose. B = Monosporium apiospermum, Kultur auf Sabouraud-agar

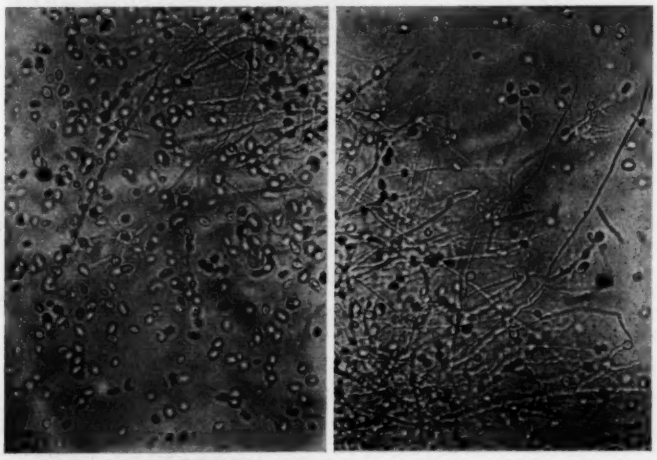


Abb. 2: Mikroskopisches Bild des Monosporium apiospermum (Kultur 360mal)

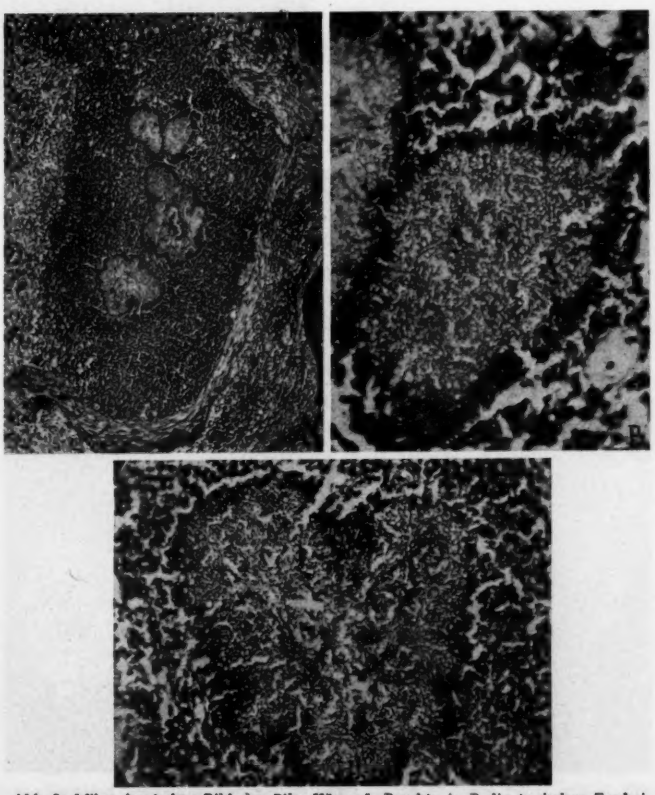


Abb. 3: Mikroskopisches Bild der Pilz-„Körner". Beachte in B die typischen Erscheinungsformen der maduromykotischen Körner

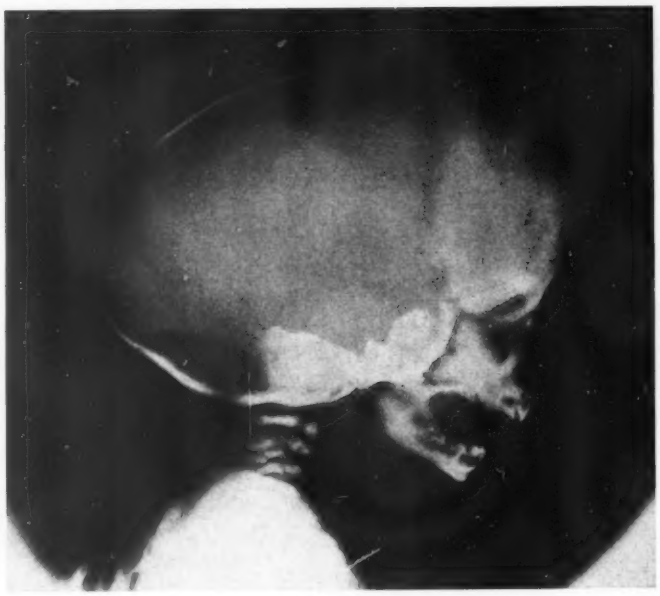


Abb. 1

Abb. 2

Abb. 3

Abb. 1: Vorzeitige Verknöcherung der Sutura sagittalis bei einem neugeborenen Kind. Längen-Breiten-Index ist 60. Nach linearer Kraniektomie hat der Schädel normale Form angenommen, und der Längen-Breiten-Index ist 74

Abb. 2: Ein 1 Jahr 5 Monate alter Knabe, bei dem die Suturae coronaria, sagittalis und lambdoides verknöchert sind. Die Stauungspapille verschwindet in beiden Augen nach koronarer, linearer Kraniektomie, und der Längen-Breiten-Index sinkt von 100 auf 86 (s. Abb. 6)

Abb. 3: Ein 4j. Knabe, bei dem die Suturae coronaria, sagittalis und lambdoides verknöchert sind. Vor der Operation Stauungspapille in beiden Augen

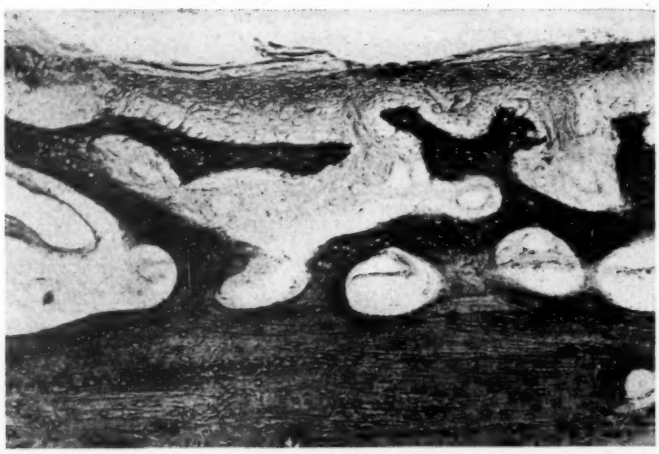


Abb. 4: Die durale Druckresorption hat den Schädel bis zur Tabula externa durchgefressen. In die Resorptionslagunen ist durales Bindegewebe eingebrochen. Der intrakranielle Druck ist bei diesem Patienten (ein 2jähriger Knabe) 450 mm Wasser

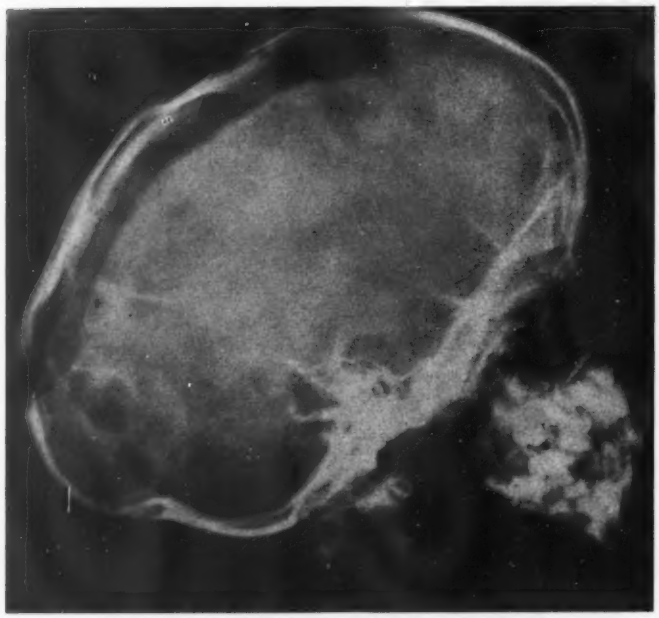


Abb. 5: Die Sutura sagittalis ist bei einem 4j. Mädchen obliteriert. Beiderseits von der Pfeilnaht ist ein Knochenspalt von der Sutura coronaria zur Sutura lambdoides angelegt worden

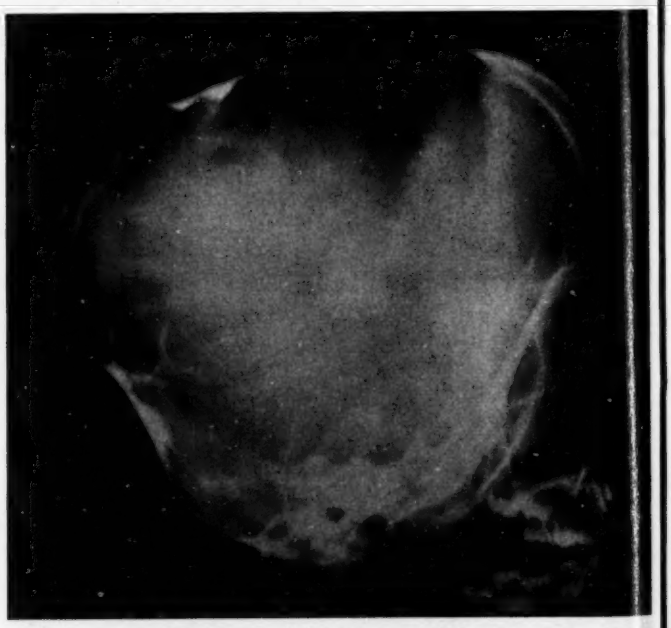


Abb. 6: Der gleiche Patient wie in Abb. 2, 30 Tage nach koronarer, linearer Kraniektomie. Der ursprünglich 1 cm breite Knochenspalt ist unter der Einwirkung des Gehirndrucks 4,5 cm breit geworden

Fett wird anfänglich schlecht vertragen. Da es sich hier um einen Zustand vorherrschenden Proteinmangels handelt, muß der Proteinindex der verabreichten Nahrungsmittel dementsprechend hoch sein. Somit wird auch der Grund verständlich, weshalb Buttermilch und halbentrahmte Milch für die anfängliche Diät die vorzugsweise zu verabreichende Kost darstellen. Während der ersten Tage zwingt die Appetitlosigkeit manchmal dazu, die Nahrungszufuhr mittels Sonde vorzunehmen.

Späterhin geht man langsam dazu über, die Buttermilch durch Vollmilch zu ersetzen und dann in der Folge mit der gebotenen Vorsicht ein für das fragliche Lebensalter und für die Körperkonstitution angezeigtes normales Regime einzuführen, wobei besonderer Wert auf Nahrungsmittel zu legen ist, die reich an tierischen Proteinen und an zur Vitamingruppe B — Milch, Leber, Eier und Fleisch — gehörigen Elementen sind.

Die biologisch hochwertigen hydrolytischen Spaltungsprodukte der Proteine (Milch-, Hefe- und sonstige Proteine), die in gesteigertem Maße die wichtigsten Aminosäuren enthalten, bedeuten einen wertvollen Beitrag zur Bereicherung des Ernährungsregimes.

Die Affinität zu Fetten besitzenden Substanzen (Metathionin, Cholin, Inosit) erweisen sich in gewissem Sinne als nützlich. Die Verabreichung von Präparaten der Gruppe B ist ein wertvolles Hilfsmittel.

Ein weiterer, unbestreitbar wichtiger Punkt ist die richtige Bekämpfung der Infektionen. Das Plasma und das Blut, die Antibiotika, der Sauerstoff, das Vitamin C und die aus dem Cortex suprarenalis gewonnenen Extrakte stellen eine ganze Reihe weiterer Hilfsmittel dar, die, wenn sie in der richtigen Form angewandt werden, in nicht zu unterschätzender Form zu einem günstigen Ausgange der Krankheit beitragen.

DK 616.398 - 053.4

Schrifttum: 1. Autret, M. a. Behar, M.: Síndrome policarencial infantil (kwashiorkor) and its prevention in Central America, FAO Nutritional Studies, No. 13, Rome, Italy (1954). — 2. Bakwin, H.: Child care in Uganda and the Belgian Congo, J. Pediatr., 44 (1954), S. 430. — 3. Brock, J. F. et Autret, M.: Le kwashiorkor en Afrique, Org. Mond. de la Santé, Genève (1952). — 4. Gómez, F. et al.: Malnutrition in infancy and childhood, with special reference to kwashiorkor, Advances in Pediatrics vol. VII. The Year Book Publishers, Chicago (1955). — 5. Magalhães Carvalho et al.: Distrofia pluricarencial hidropigenica, J. Pediatr., Rio, 11 (1945), S. 395. — 6. Peña Chavarria, A. y Rotter, W.: Edema avitaminósico de la infancia, Rev. med. lat. amer., B. Aires, 23 (1938), S. 1027. — 7. Pernetta, C. e De Martino, H.: Pelagra na Primeira Infância, O Hospital, 27 (1945), S. 211. — 8. Pernetta, C.: Contribuição ao estudo da pelagra na primeira infancia, Rio de Janeiro (1947). — 9. Scrimshaw et al.: Nutritional problems of children in Central America and Panama, Pediatrics, 16 (1955), S. 378. — 10. Scroggie V,. A.: Síndromes policarenciales en la infancia, Santiago: Imp. Siglo, XX (1943). — 11. Trowell, H. C. a. Davies, J. N. P.: Kwashiorkor, Brit. Med. J. (1952), S. 796 a. 798. — 12. Williams, C. D.: Kwashiorkor, J. Amer. Med. Ass., 153 (1953), S. 1280.

Summary: Infants from the ranks of poorer classes of the population in tropic and subtropic zones often suffer from a syndrome which is characterized by severe dystrophy with concomitant oedema. Further symptoms are gastro-intestinal, cutaneous, and nervous manifestations. This syndrome has been studied by Latin American doctors and was given different names (multiple starvation syndrome of infancy, infantile pellagra). It is similar to the syndrome described in Africa under the name kwashiorkor. It is considered as consequence and also as an indication of a low standard of social and economical level of the population and represents a difficult medical and social problem. The nourishment of affected children is extremely poor in proteins and in other basic food materials. Normalization of the food requirements is essential for prophylaxis and therapy.

Résumé: Chez les petits enfants appartenant aux couches pauvres de la population dans des régions tropicales et équatoriales on rencontre souvent un syndrome caractérisé par des troubles dystrophiques graves accompagnés d'oedèmes et allant de pair avec des phénomènes gastro-intestinaux, cutanés et nerveux. Les médecins d'Amérique latine ont étudié le syndrome sous des appellations diverses (syndrome de carences multiples de l'enfance, pellagre infantile). Ce syndrome ressemble à la maladie décrite en Afrique sous le nom de kwashiorkor. C'est une suite et en même temps un signe de la pauvreté du milieu social et économique de la population dans laquelle de pareils cas surviennent et cette maladie pose un problème médical et social difficile à résoudre. L'alimentation des enfants atteints est très pauvre en protéines et autres substances nécessaires au métabolisme. Le traitement prophylactique et curatif consiste surtout en une correction du régime alimentaire.

Anschr. d. Verf.: Rio de Janeiro/Brasilien, rua Marquês de Abrantes, 115—ap. 601.

Aus der Klinik für Dermatologie und Syphilographie des Hospital das Clínicas, São Paulo (Direktor: Prof. *J. Aguiar Pupo*) und der Abteilung für Mikrobiologie und Immunologie der Medizinischen Fakultät, São Paulo (Direktor: Prof. *Carlos da Silva Lacaz*)

Maduromykose des Fußes durch Monosporium apiospermum*)

Betrachtungen über einen Fall

von *Sebastião A. P. Sampaio, Carlos da Silva Lacaz, Celeste Fava Netto, Norma Wollner*

Zusammenfassung und Schlußfolgerungen: Verfasser berichten über einen in São Paulo (Brasilien) beobachteten Fall von Maduromykose, der durch Monosporium apiospermum verursacht war. Es handelte sich um den 20. Fall von Maduromykose in Brasilien und den sechsten, welcher durch Monosporium apiospermum hervorgerufen wurde.

Die früheren einschlägigen Fälle werden analysiert und die mykologisch systematische Stellung der Erreger wird diskutiert.

Der betreffende Patient wurde mit Sulfisoxazol behandelt (tägliche Dosis: 20 g; Totaldosis, während vier Monaten: 2439 g; Blutkonzentration des Sulfisoxazol zwischen 14 und 18 mg pro 100 cm³ Blut. Die klinische Heilung des Patienten erfolgte mit dieser Behandlung, obwohl die gleiche Substanz „in vitro", bei einer Konzentration von 0,7 bis 50 mg pro 100 cm³ Nährflüssigkeit, keinerlei Hemmungswirkung zeigte.

Die Untersuchung des Patienten, drei Monate nach Abschluß der Behandlung, ergab eine restlose Heilung. In Hinblick auf den Widerspruch der „in-vitro"- und „in-vivo"-Ergebnisse erörtern Verfasser die Frage, ob die Droge direkt auf den Pilzerreger wirkt oder lediglich durch eine Unterdrückung sekundärer Infektion die Heilung herbeiführt.

Die **Maduromykose** ist eine Pilzkrankheit, die in Brasilien nur relativ selten vorkommt. Eine Durchsicht der einschlägigen Literatur ergab, daß der hier zu schildernde Fall die 20. Beobachtung in Brasilien darstellt. In der folgenden Tabelle haben wir die hier veröffentlichten Fälle zusammengefaßt.

Die mykologischen Befunde zeigen, daß die Pilzgenera Madurella, Monosporium und Cephalosporium am häufigsten für die betreffende Erkrankung verantwortlich zu machen sind. Lacaz und Fava Netto (1954) haben vier neue Beobachtungen über Maduromykose mitgeteilt, welche durch Madurella sp., Monosporium apiospermum, Madurella grisea und Cephalosporium falciforme verursacht waren. In einer Sitzung der Associação Paulista de Medicina, im Jahre 1955, haben Mignone, Lacaz und Ferreira über einen Fall von Maduromykose des Fußes mit ausgedehnten Knochenveränderungen berichtet. In den Läsionen fanden sich schwarzgefärbte Körner; die Pilzkultur ergab Wachstum eines Stammes von Madurella grisea.

Die vorliegende Beobachtung aus der Universitätsklinik für Dermatologie und Syphilographie des Hospital das Clínicas betrifft einen Fall von Fuß-Maduromykose mit gelbweißlichen Körnern. Als verantwortlicher Erreger wurde ein Stamm von Monosporium (Scedosporium) apiospermum identifiziert.

Beschreibung des Falles

A.S.S. — 35 Jahre, männlich, Brasilianer aus Fartura (Hinterland des Staates São Paulo), Landarbeiter. Internierung im Hospital das Clínicas am 13. 7. 1955. Der Patient erlitt vor fünf Jahren eine

*) Die Abb. s. S. 1039.

Fall Nr.	Jahrgang	Verfasser	Identifizierte Pilze
1	1916—1917	P.S. Magalhães-Linhares	**Monosporium apiospermum**
2	1918—1919	Pirajá da Silva	**Madurella Ramiroi**
3	1919	Yasbek	**Madurella mycetomi**
4	1919	Parreiras Horta	**Madurella Oswaldoi**
5	1922	Pirajá da Silva	**Indiella Brumpti**
6	1927	Fonseca Filho und Arêa Leão	**Monosporium apiospermum**
7	1929	Flaviano Silva	**Madurella sp.**
8	1930	Fonseca Filho	**Aspergillus Amstellodami**
9	1934	Flaviano Silva	**Monilia sp.**
10	1934	Arêa Leão und Jorge Lôbo	**Cephalosporium Recifei**
11	1939	Arêa Leão und Jorge Lôbo	**Acremoniella Lutzi**
12	1942	Aroeira Neves	**Monosporium apiospermum**
13	1946	Magalhães und Aleixo	**Monosporium apiospermum**
14	1948	Almeida, Lacaz, Oliveira Ribeiro und Cordeiro de Azevedo	**Cephalosporium falciforme**
15	1953	Corrêa und Fava Netto	**Madurella sp.**
16	1954	Lacaz und Fava Netto	**Monosporium apiospermum**
17	1954	Lacaz und Fava Netto	**Madurella grisea**
18	1954	Lacaz und Fava Netto	**Cephalosporium falciforme**
19	1955	Mignone, Lacaz und Ferreira	**Madurella grisea**
20	1956	Sampaio, Lacaz Fava Netto und Wollner	**Monosporium apiospermum**

Verletzung am linken Fußrücken, in deren Folge sich eine starke Schwellung der betroffenen Stelle entwickelte, wodurch er in seiner Fortbewegung behindert war. Als der Patient in unsere Beobachtung kam, zeigte die verletzte Stelle des Fußrückens vorwiegend fibrotische Veränderungen mit spärlicher serohämorrhagischer Sekretion (Fig. 1) sowie Knoten und Narbenbildung. Der Allgemeinzustand des Patienten war gut. Die Röntgenaufnahme des linken Fußes ergab eine geringfügige Entkalkung ohne wesentliche strukturelle Veränderungen. (Dr. F. Chammas.) Das Blutbild war normal; die Blutsenkungsgeschwindigkeit betrug 19 mm in 1 Stunde (Westergren). Die Biopsie der Läsion ergab ein maduromykotisches Granulom mit Drusen, von typischer Struktur im mikroskopischen Bilde. Keulenformen wurden in den histologischen Schnitten nicht angetroffen.

Die direkte Untersuchung des Materials, das nur in sehr spärlicher Menge aus der Läsion gewonnen werden konnte, ließ einige weißgelbliche Körner mit maduromykotischer Struktur erkennen. Nach Aussaat auf Sabouraud-agar entwickelten sich einige Pilzkolonien, welche als Monosporium apiospermum identifiziert werden konnten. Gleichzeitig wuchsen in allen Kulturröhrchen schleimige Kolonien von Klebsiella spec.

Behandlung: Die Behandlung wurde mit Gantrisin (Sulfisoxazol) durchgeführt, mit einer Gesamtmenge von 2439 g während der 4monatlichen Behandlungsdauer; die Tagesdosis betrug 20 g; die Konzentration im Blut ergab bei dieser Dosierung einen Wert von 14 bis 18 mg%. Der Patient wurde am 23. 11. 1955 als geheilt entlassen und zeigte auch bei einer Nachuntersuchung am 12. 2. 1956 keinerlei pathologische Veränderungen.

Bei der mykologischen Untersuchung des kultivierten Materials konnten wir folgenden Befund erheben: auf Sabouraud-agar, bei Zimmertemperatur, wuchs der Pilz in Form einer weißen, flaumig samtartigen Kolonie mit gelblichweißer Unterfläche. Mit fortschreitendem Altern der Kultur nahm die Kolonie, sowohl auf Sabouraud-agar wie auf dem Czapek Nährboden, eine weißliche Farbe an, mit deutlicher Bildung von Filamenten, die sich über die Röhrchenwand ausbreiteten. Die mykologische Untersuchung eines Abschnittes der Pilzkolonie aus einer Objektträgerkultur zeigte das Vorhandensein von birnenförmigen Konidien, die an der Basis häufig quere Trennungslinien erkennen ließen und ein glattes kugelförmiges Aussehen aufwiesen. Endständige Konidiophoren mit einem einzigen Konidium wurden häufig beobachtet; die Bildung von Perithezien konnte nicht beobachtet werden.

Die Objektträgerkultur nach Ravalier und Seydel (1932) bestätigte die beschriebene Identifizierung.

Diskussion

Es handelt sich um den sechsten Fall von Maduromykose durch Monosporium apiospermum, der in Brasilien beschrieben wurde. In chronologischer Ordnung finden wir die folgenden vorausgehenden Veröffentlichungen.

1916—1917 — Fall von Magalhães (1916) und Linhares (1917) (Fußmyzetom),
1927 — Fall von Fonseca Filho und Arêa Leão (Sitz der Hautveränderungen nicht näher spezifiziert),
1942 — Fall von Neves (Fuß),
1946 — Fall von Magalhães und Aleixo (rechter Fuß),
1954 — Fall von Lacaz und Fava Netto (linker Fuß),
1956 — Fall von Sampaio, Lacaz, Fava Netto und Wollner (linker Fuß).

Lacaz und Fava Netto haben kürzlich die betroffene Literatur revidiert (1954); näher Interessierte seien außerdem auf die Arbeit von Mackinnon et al. hingewiesen.

Nach Emmons (1940) entspricht Monosporium apiospermum der imperfekten asexuellen oder Konidienphase von Allescheria Boydi. Ciferri und Redaelli (1950) betrachten Monosporium apiospermum als synonym mit den folgenden anderen Spezien: Scedosporium apiospermum Sacc. (1913), Monosporium sclerotiale Pepere (1914), Monosporium apiospermum var. sclerotiale Pepere (1914), Scedosporium sp. Magalhães (1919), Aleurisma apiospermum Main (1921), Cephalosporium Boydii Shear (1922), Glenospora Boydii Pollacci et Mannizii (1928), Indiella americana Delamare et Gatti (1929), Scedosporium Magalhaesi Fróes (1930), Macrosporium Magalhaesi Dodge (1935) e Glenospora viridobrunnea Redaelli et Ciferri (1942).

Da jedoch zahlreiche Stämme keinen Askus (Schlauch) bilden, möchten wir die doppelte generische Nomenklatur aufrechterhalten. Mackinnon (1951) betrachtete Allescheria Boydi als eine eigene Spezies. Später (1954) änderte er jedoch seine Meinung und klassifizierte Allescheria Boydi als eine askokarpische Form von Monosporium apiospermum.

Nach Mackinnon (1951) sind Pseudoallescheria Sheari Negroni & Fischer 1944 sowie Acremoniella Lutzi Leão & Lôbo, 1940, als Synonyme für Allescheria Boydi und ihre konidiale Phase, Monosporium apiospermum, zu betrachten.

Die durch Monosporium apiospermum hervorgerufene Maduromykose zeigt weißgelblich gefärbte Körner von 2 mm Durchmesser oder darüber; am Rande der Körner finden sich Filamente von einer durchschnittlichen Länge von 5 mm sowie Chlamydosporen.

Bei einem Stamm von Allescheria Boydii, welcher im Jahre 1921 von Boyd und Crutchfield (1921) aus einem Fall von Maduromykose in Texas isoliert wurde, zeigten die Kolonien eine hellgraue Farbe; in den Kolonieteilen mit reichlichen Lufthyphen nahm die Färbung der Zwischenräume einen dunkelbraunen Farbton an. Auf Agar-Sabouraud fand sich ein ausgesprochener Pleomorphismus sowie zahlreiche gruppierte dunkelbraune Perithezien, welche die Oberfläche

des Nährbodens bedeckten, acht Askosporen von runder oder ovaler Form, Koremien in Säulenform von wechselnder Dicke, 200 bis 300 μ Höhe und darüber sowie Konidien vom morphologischen Aussehen eines Zephalosporiums.

Außer dem von Boyd und Crutchfield beschriebenen Fall (1921) müssen noch die Beobachtungen von Catanei und Goinard (1934) und von Niño (1949) erwähnt werden, bei welchen ebenfalls Allescheria Boydii isoliert und identifiziert werden konnte. Unserer Meinung nach sollte die mykologische Diagnose Allescheria Boydi in denjenigen Fällen gestellt werden, wo die Kulturen ein deutliches Überwiegen der askokarpischen Formen über die monosporischen aufweisen. Im Jahre 1952 gelang es Ajello in Tennessee, vier Stämme von Allescheria Boydi aus dem Erdboden zu isolieren.

Die Einspritzung des Materials, welches in Magenschleim suspendiert wurde, erzeugte bei Mäusen pathologische Veränderungen. Bei Meerschweinchen und Ratten, die mit Kulturen von Monosporium apiospermum und Allescheria Boydi intratestikular infiziert wurden, konnten Vanbreuseghem und Bernaerts (1955) ebenfalls typische Läsionen hervorrufen.

Als **Besonderheit unseres Falles** möchten wir das Fehlen von Knochenkomplikationen hervorheben, welche bei der Mehrzahl der übrigen Fälle angetroffen wurden. Vielleicht daß in unserem Fall die Dauer der Infektion zu kurz war, um entsprechende Knochenveränderungen zu verursachen.

Von weiterem Interesse dürfte die orale **Behandlung** unseres Falles mit Gantrisin (Sulfisoxazol) sein. Bei Versuchen „in vitro" konnten wir jedoch mit einer Gantrisin-Konzentration von 0,7 bis 50 mg pro 100 ml Sabouraudbouillon keinerlei Hemmungswirkung dieser Substanz feststellen; in allen Röhrchen, inklusive dem Kontrollröhrchen, wuchsen die typischen weißlichen flaumig-fädigen Kolonien.

Im Oktober 1955 berichtete Neuhauser über einen Fall von Maduromykose, der durch Madurella grisea verursacht war und dessen Behandlung mit Diaminodiphenilsulfon ein günstiges Resultat zeitigte. Diese Beobachtung beweist die Wirksamkeit bestimmter chemotherapeutischer Substanzen bei der Maduromykose. Es erhebt sich dabei die Frage, ob der therapeutische Erfolg dieser Drogen durch eine direkte Wirkung auf den Pilzorganismus zu erklären ist oder ob nicht lediglich die sekundäre bakterielle Infektion unterdrückt und dadurch die Spontanheilung des Prozesses eingeleitet wird. Wie dem auch sei, der günstige Einfluß der genannten Substanzen auf den mykotischen Krankheitsprozeß steht außer Zweifel. Ein weiterer Faktor, der in unserem Fall die Heilung gefördert haben dürfte, war die Ruhigstellung des Fußes in Hochlagerung zu Beginn der Behandlung und die Anlegung eines Zinkleimverbandes, der erst später nach Verringerung der Wundsekretion appliziert werden konnte. DK 576.852.15

Schrifttum: Almeida, F. P. e Barbosa, F. A. S.: Contribuição para o estudo geral dos micetomas maduromicóticos observados no Brasil. An. Fac. Med. Univ. São Paulo, 16 (1940), S. 235—246. — Aroeira Neves, J.: Contribuição ao estudo dos micetomas em Minas Gerais, Brasil. Maduromicetoma podálico pelo "Monosporium apiospermum" Saccardo, 1911. Rev. Brasil. Biol., 2 (1942), S. 305—316. — Boyd, M. F. e Crutchfield, E. D.: A contribution to the study of mycetoma in North America. Amer. J. Trop. Med., 1 (1921), S. 215—289. — Catanei, A. e Goinard, P.: Un nouveau cas algérien de mycétome du pied. Bull. Soc. Path. Exot., 27 (1934), S. 176—178. — Ciferri, R. e Redaelli, P.: Probabili sinonimi di Allescheria Boydii (= Monosporium apiospermum). Mycopathologia, 5 (1950), S. 120. — Emmons, C. W.: Allescheria Boydii and Monosporium apiospermum. Mycologia, 36 (1944), S. 188—193. — Fonseca Filho, O. e Arêa Leão, A. E.: Sôbre o Scedosporium apiospermum, cogumelo produtor de micetomas na Itália e no Brasil. Sc. Med. Rio., 5 (1927), S. 536-540. — Lacaz, C. S. e Fava Netto, C.: Contribuição para o estudo dos agentes etiológicos da maduromicose. Fol. Clin. Biol., 21 (1954), S. 331—352, 413—432 e 22 (1954), S. 303—337. — Linhares, D. V.: Sôbre um caso de clinica cirúrgica (Mycetoma podal). Tese de doutoramento. Rio de Janeiro, Rev. dos Tribunais (1917). — Mackinnon, J. E.: A contribution to the study of the causal organisms of maduromycosis. Tr. Roy. Soc. Trop. Med. Hyg., 48 (1954), S. 470—480. — Mackinnon, J. E.: Los agentes de maduromicosis de los géneros Monosporium, Allescheria, Cephalosporium y otros de dudosa identidad. An. Fac. Med., 36 (1951), S. 153—180. — Mackinnon, J. E., Ferrada, L. V. e Montemayor, L.: Investigaciones sobre las maduromicosis y sus agentes. An. Fac. Med., 34 (1949), S. 231—300. — Magalhães, P. S.: Um caso de mycetoma podal de grãos branco-amarelados. Ann. Policlin. Geral, Rio, 3 (1916), S. 151—158. — Magalhães, O. e Aleixo, H. B.: Ensaios de micologia. Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 44 (1947), S. 687—726. — Mignone, C., Lacaz, C. S. e Ferreira, S. Q.: Comentários sôbre um caso de maduromicose podal, por Madurella grisea. Comun. Sessão de Patol. Assoc. Paulista Med., 16 (1955), S. 6. — Neuhauser, I.: Black grain maduromycosis caused by Madurella grisea. Report of the first North American case. Its response to therapy with diaminodiphenylsulfone. Arch. Dermat., 72 (1955), S. 550—555. — Niño, F. L.: "Allescheria Boydii" Shear, 1921, agente etiológico de micetoma podal maduromicosico a granos blancos en la Republica Argentina. Prensa Med. Argent., 36 (1949), S. 314—319. — Vanbreuseghem, R. e Bernaerts, J. P.: Production expérimentale de grains maduromycosiques par Monosporium apiospermum et Allescheria Boydii. Ann. Soc. Belge Med. Trop., 35 (1955), S. 451—456.

Summary and Conclusions: Report of a case of Maduromycosis caused by Monosporium apiospermum which is observed in São Paulo (Brazil). It represents the 20th observation of maduromycosis and the 6th by Monosporium apiospermum found in Brazil. The previous cases are analysed and the mycology of Monosporium apiospermum is discussed. Gantrisin (R) was given for treatment in a total dose of 2439 g in about 4 months, in a daily dose of 20,0 g which produced blood concentrations levels between 14 mg to 18 mg per 100 ml. The patient was dismissed clinically cured and he was seen for 3 months without relapse. Experiments "in vitro" did not show any effect of Gantrisin on the cultured fungus at concentrations between 0,7 to 50 mg/100 ml. In view of this fact the successful sulfonamide therapy in man might be due to suppresion of secondary bacterial infection.

Résumé: On rapporte un cas de pied de Madura (mycétome) observé à Sao Paulo (au Brésil) dû au monosporium apiospermum. Il s'agit du 20me cas de pied de Madura observé au Brésil et du 6me cas dû au monosporium apiospermum.

On analyse les observations indubitables qui ont été faites antérieurement et on discute la place que prend l'agent causal au point de vue systématique.

On a traité le malade au sufisoxasol (gantrisine) (20 g par jour; dose totale durant 4 mois 2439 g; concentration dans le sang 14—18 mg par 100 cm³ de sang). On a obtenu au moyen de ce traitement la guérison clinique du malade bien que la gantrisine ne soit pas active in vitro à des concentrations variant entre 0,7 et 50 mg par 100 cm³ de milieu de culture.

On a réexaminé le malade 3 mois après la cessation du traitement et on a pu constater qu'il était complètement guéri. A propos de la contradiction entre les résultats in vivo et in vitro, les auteurs se demandent si le médicament agit directement sur le champignon, ou s'il n'a pas plus simplement provoqué la guérison par suppression de l'infection secondaire.

Anschr. d. Verf.: Prof. Carlos da Silva Lacaz, Faculdade de Medicina, Departamento de Microbiologia e Imunologia, Caixa Postal, 2921, São Paulo, Brasilien.

Aus der Universitäts-Kinderklinik zu Helsinki (Vorstand: Prof. Dr. med. *Arvo Ylppö*; Vorstand der Chir. Abt.: Dr. med. *Matti Sulamaa*)

Über die Symptome der Kraniosynostose

von Dr. med. *L. V. Laitinen*

Zusammenfassung: Der Verfasser gibt eine Übersicht über die Symptome der Kraniosynostose im Kindesalter. Auf Grund der Erfahrungen an 40 in der Universitäts-Kinderklinik zu Helsinki behandelten Kraniosynostosepatienten betont er besonders die Bedeutung frühzeitiger operativer Behandlung sowohl für die Korrektion der Deformitäten als auch für die prophylaktische Verhinderung von Gehirndruckerscheinungen.

Bei der Kraniosynostose bewirkt die vorzeitige Obliteration der Nähte eine Schädeldeformierung, deren Art und Schwere davon abhängig sind, welche Naht oder Nähte vorzeitig verknöchert sind. Aus der prämaturen Synostose der Pfeilnaht resultiert der lange und schmale Langschädel, Dolichozephalie (Abb. 1)*). Infolge von Verknöcherung beider Kranznähte oder sämtlicher Suturen entsteht die brachyzephale Deformität, Kurzschädel, wobei der Schädel in unterschiedlicher Weise nach oben wächst. Auf diese hohe Schädelform sind die verschiedenen Bezeichnungen, wie Turmschädel, Oxyzephalie, Akrozephalie usw., zurückzuführen (Abb. 2 und 3). Wenn die prämature Synostose nur die eine Kranznaht betrifft, so ergibt sich Plagiozephalie, der Schiefschädel. Die vorzeitige Obliteration der Stirnnaht wiederum hat die Entwicklung eines dreieckigen Kopfes zur Folge, wobei die Stirn scharf und kielartig vorspringt. Diese Form, die noch keine größere klinische Bedeutung erreicht zu haben scheint, wird als Trigonozephalie bezeichnet. Die Crouzonsche Krankheit ist eine besondere Form der Kraniosynostose. Mit dem Turmschädel, in welchem sämtliche Nähte verknöchert sind, kombinieren sich hier noch gewisse Verbildungen der Gesichtsknochen. Außerdem vererbt sie sich oftmals dominant (Crouzon [1912]). Bei der Apertschen Krankheit, der Akrozephalosyndaktylie, treten symmetrische Syndaktylien an Händen und Füßen auf. Bei dieser Form ist die Sutura coronaria vorzeitig verknöchert.

Infolge des Stillstands des Schädelwachstums in irgendeiner Richtung entwickelt sich ein Wachstumshindernis auch für das Gehirn. Wenn diese Wachstumsbeschränkung durch die vorzeitige Obliteration der Pfeilnaht bedingt ist, drängt das Großhirn sich kompensatorisch nach vorn und hinten. Es entsteht dann meistens kein Dekompensationszustand. Die Verknöcherung der Kranznähte hingegen erzeugt eine viel größere Raumeinschränkung für das Gehirn, das nur in die Breite und Höhe wachsen kann. Am schlimmsten ist die Situation, wenn die Koronarien, die Sutura sagittalis sowie lambdoides vorzeitig obliteriert sind. In diesem Falle hat das Gehirn Möglichkeit zu kompensatorischem Wachstum nur nach oben, aus welchem Grunde sich immer ein Dekompensationszustand entwickelt, indem der Gehirndruck ansteigt.

Die Wachstumsgeschwindigkeit des Gehirns ist am größten in der Fötalperiode sowie im Säuglingsalter, im Laufe der sieben ersten Lebensmonate wird sein Gewicht verdoppelt. Im Alter von 3 Jahren hat das Gehirn schon annähernd seine endgültige Größe erreicht (Scammon und Dunn [1922]). Aus diesem Grunde kommen die Gehirndrucksymptome meistens gerade in diesem Alter zum Vorschein. Andererseits sind auch Fälle veröffentlicht worden, in denen schon beim Neugeborenen sehr hoher intrakranieller Druck auftrat, als dessen Symptom eine Stauungspapille festgestellt wurde (Friedenwald [1893], Hochsinger [1914]). In manchen neurochirurgischen Kliniken ist die Beobachtung gemacht worden, daß ein beträchtlicher Teil der Patienten im Alter von 15—16 Jahren zur Behandlung kommt, wenn schon erhebliche Amblyopie besteht, und sich Kopfschmerzanfälle eingestellt haben (Bertelsen [1956]).

Die gewöhnlichsten **Symptome** der Kraniosynostose sind Kopfschmerzen und Krämpfe. Bei ganz kleinen Kindern, die noch nicht über Kopfschmerzen klagen können, sind von Zeit zu Zeit Unruhe, Erbrechen und Verzögerung der körperlichen Entwicklung wahrgenommen worden. Hinsichtlich der geistigen Entwicklung ist im Laufe des ersten Lebensjahrs im allgemeinen nichts Besonderes wahrzunehmen, aber die ständigen Kopfschmerzen machen später die Kinder apathisch und unlustig. Oftmals ist die Beobachtung gemacht worden, daß die Kinder nach der Operation viel reger an den Spielen und Vergnügen teilgenommen haben (Ingraham und Matson [1954], Laitinen und Sulamaa [1954]).

Bei den Kraniosynostosekrämpfen treten gewöhnlich keine Herdsymptome auf. Die Krämpfe haben nach der Operation aufgehört, wenn der intrakranielle Druck bleibend gesenkt werden konnte.

Manche von den Augensymptomen sollen durch die Knochendeformitäten bedingt sein. Beim Brachyzephalus ist das Orbitaldach nahezu senkrecht, was auf die mediale und frontale Stellung des großen Keilbeinflügels zurückzuführen ist (Bertolotti [1914], Greig [1926]). Es bildet dann die hintere Orbitalwand, während es normalerweise an der Bildung der lateralen Orbitalwand beteiligt ist. Die Augenhöhle ist infolgedessen erheblich verkürzt, während sie an Höhe zugenommen hat. Der Augapfel hat daher gewöhnlich weniger Raum, was zu Exophthalmus führt, der bei dieser Krankheit ein sehr häufiges Symptom ist. Zuweilen ist die Orbita so kurz, daß der Bulbus nicht darin bleibt, sondern dann und wann herausgleitet (Reiser [1937], Spaeth [1949]). Der Exophthalmus dürfte indessen nicht immer aus den anatomischen Deformierungen der Orbita resultieren, sondern auch der erhöhte Schädelinnendruck kann zu Protrusion der Augen führen. Dieser Umstand ist einige Male bei Operationen beobachtet worden, als das Auge sofort nach der Kraniotomie deutlich einsank (King [1941]).

Strabismus divergens kommt bei den Kraniosynostosen relativ häufig vor. Hinsichtlich seiner Ursache ist man noch im Ungewissen, aber oftmals beruht er auf Asymmetrie der Orbita. Die Frage, ob der gesteigerte intrakranielle Druck an der Entstehung des Strabismus beteiligt ist, ist noch unklar. Man darf nicht vergessen, daß hierbei nicht nur die Deformierung der Orbita, sondern auch der Basis in unmittelbarer Nähe der Augenmuskelnerven eine Rolle spielen kann.

Horizontaler Nystagmus ist ebenfalls eine ziemlich gewöhnliche Erscheinung, er soll auf die Amblyopie zurückzuführen sein.

Die gefährlichste Komplikation der Kraniosynostose ist die Sehnervenschädigung. Sie kommt meistens bei den brachyzephalen Deformationen vor, während sie bei den dolichozephalen wiederum ziemlich selten ist. Die Zerstörung des Sehnervs beginnt mit venöser Stase. Die Venen des Augenhintergrunds sind blutvoll und stark gewunden, oft weisen sie Venenpulsation auf. Periphere Hämorrhagien sind keine Seltenheit. Die Stauung der Papille variiert, wir haben selbst Stase von sogar 4 D festgestellt. Es ist schwer zu sagen, wie rasch die Stase zu Atrophie führt. Im Zusammenhang mit der Optikusatrophie wird das Gesichtsfeld konzentrisch eingeschränkt, und sehr oft ist das Endergebnis völlige Erblindung. Früher kamen die Patienten in diesem Stadium zum Ophthalmologen. In der Kinderklinik haben wir die Patienten spätestens schon im Stasestadium zur Behandlung bekommen. In manchen Fällen konnte nach der Operation, als die Stase verschwunden war, eine leichte Atrophie der Papille wahrgenommen werden. In einem Falle war ein 2½j. Knabe vollkommen blind in die Klinik gekommen, wobei eine hochgradige venöse Stase im Augenhintergrund festgestellt wurde. Nach einer zweiphasigen linearen Kraniektomie kehrte die Sehkraft des Kindes in fast normalem Ausmaß zurück.

Als Ursache für die Optikusschädigung ist sowohl die Verengerung des Canalis fasciculi optici als auch der gesteigerte intrakranielle Druck angesehen worden. Bei manchen Obduk-

*) Die Abb. s. S. 1040.

tionsfällen hat man auch festgestellt, daß der Canalis opt. verengert war, aber noch öfter war er in gleicher Weise erweitert, wie man es gewöhnlich in den Druckschädeln antrifft.

Bisweilen waren die anatomischen Verhältnisse in der Schädelbasis insofern verändert, als der Fasciculus opticus über die Arteria carotis interna lief, wobei an der Kreuzungsstelle eine deutliche Verschmälerung des Sehnervs wahrzunehmen war (Behr [1910]). Die Optikusatrophie und die vorangehende Stase sind nicht immer symmetrisch in beiden Augen, was dadurch bedingt sein dürfte, daß die Basisdeformierung in den Sehnervbahnen auf beiden Seiten verschieden ist.

Heute herrscht allgemein die Auffassung, daß der gesteigerte Schädelinnendruck die Ursache für die Optikusschädigung sei. Diese Ansicht wird insbesondere durch die Operationsresultate gestützt. Schon Ende des vorigen Jahrhunderts haben die dekompressiven Trepanationen, ja sogar die Lumbalpunktionen den intrakraniellen Druck herabgesetzt und die Schwellung der Papille vermindert. Die lineare Kraniektomie, die dem Schädel Ausdehnungsmöglichkeit in nahezu normalem Grade verleiht, hat die Schwellung der Papille und des Sehnervs dauernd zu beheben vermocht (Ingraham und Matson [1954], Laitinen, Mietinen und Sulamaa [1956]). Dahingegen hat die Kanaloperation nach Schloffer, wobei das knöcherne Dach des Canalis fasciculi optici reseziert wird, keine zufriedenstellenden Resultate ergeben. Dies ist auch wohl verständlich, weil bei dieser Operation gar nicht versucht wird, den erhöhten Druck herabzumindern (Schloffer [1913]).

EEG-Untersuchungen sind bei den Kraniosynostosen noch sehr wenig durchgeführt worden. Der Befund ist im allgemeinen normal gewesen, obschon in manchen Fällen auch abnorme Wellen vorgekommen sind, die auf erhöhten intrakraniellen Druck hinwiesen.

Die Gehirnventrikel haben gewöhnlich normale Größe, aber bei manchen Patienten kommt leichte kommunizierende Hydrozephalie vor. Von den 40 Patienten der Kinderklinik hatten zwei erheblich dilatierte Gehirnventrikel. In diesen Fällen war der Lumbaldruck deutlich erhöht. Ferner waren bei 4 Patienten die Ventrikel etwas größer als normalerweise.

In denjenigen Fällen, in denen der Schädel schief war, konnte beobachtet werden, daß der Ventrikel auf der verknöcherten Seite kleiner war als auf der gesunden. Allgemein ist man der Ansicht, daß der Hydrozephalus als eine Folge des erhöhten Schädelinnendrucks entsteht, möglicherweise so, daß die Liquorresorption gestört ist. Im Gehirngewebe sind im allgemeinen keine Veränderungen festgestellt worden.

An der Innenfläche des Schädels trifft man als fast konstante Erscheinung Impressiones digitatae. Meistens erstreckt die Knochenresorption sich dann bis zur Tabula interna, zuweilen aber reicht sie mit den begleitenden Bindegewebshernien sogar bis zur Tabula externa (Abb. 4). Auch der ganze Schädel kann perforieren, gewöhnlich im Bezirk des Hinterhauptes (Bennett und Mitarbeiter [1936], Larsen [1913]). In den klaffenden Nähten sieht man im Röntgenbild oft Dehiszenz. Die Foramina parietalia sind bisweilen bedeutend vergrößert. Der Sinus frontalis ist infolge der Druckresorption oft völlig verschwunden.

Die Intelligenz ist bei der Kraniosynostose gewöhnlich normal. Der Umstand, daß dann und wann in der Literatur über Intelligenzdefekte berichtet wird, dürfte oft durch mangelnde Erziehung bedingt sein, denn vielmals werden die anormal aussehenden Kraniosynostosepatienten schon als Kinder in Anstalten gesperrt, wo sie nicht die geringste Bildung bekommen können. Ihrem Wesen nach sind die Kraniosynostosepatienten still, ruhig und sympathisch, und sie sind gewöhnt, sich ohne große Umstände in ihr Schicksal zu fügen (Gadelius [1915]). Im Material der Kinderklinik kam Verzögerung der geistigen Entwicklung in 17% vor. Nach der Operation wurde die geistige Entwicklung in vielen Fällen besser, und nur in etwa 8% ist der Intelligenzdefekt bestehen geblieben.

Die körperliche Entwicklung ist im Säuglingsalter bis auf wenige Ausnahmen normal. Die ewas größeren Kinder bleiben hinsichtlich durchschnittlicher Länge und Gewicht etwas zurück, und bei den Erwachsenen ist die mittlere Körperlänge deutlich unter dem normalen Wert (Bertelsen [1956]).

Die Kraniosynostose entsteht meistens im Fötalstadium, und sie ist oft schon unmittelbar nach der Geburt zu sehen. In letzter Zeit hat daher die Universitäts-Frauenklinik zu Helsinki die neugeborenen Patienten direkt in die Kinderklinik geschickt. Wenn die **Operation** so frühzeitig vorgenommen wird, werden für die Schädelform ausgezeichnete Entwicklungsmöglichkeiten erzielt. Auch die Gehirndrucksymptome können auf diese Weise verhindert oder schon entstandene Schäden behoben werden. In der Kinderklinik ist die Operationsmethode von Ingraham befolgt worden, die lineare Kraniektomie, wobei der eine Rand des Knochenspalts mit Polyäthylenfilm überzogen wird, um eine erneute Obliteration zu verhindern. Die Operation ist leicht durchzuführen, und sie ist im allgemeinen ohne Komplikationen verlaufen (Abb. 5 und 6).

Die **Ätiologie** der Krankheit ist noch nicht geklärt.

Die Crouzonsche Krankheit vererbt sich oft dominant, und zuweilen kann auch bei der Apertschen Krankheit und bei der reinen Kraniosynostose Erblichkeit beobachtet werden. Es ist möglich, daß die Krankheit an ein Gen gebunden ist, aber die Expression des Gens ist variabel. Im Anfangsstadium der Gravidität dürfte ein Nebenfaktor erforderlich sein, der die normale Entwicklung stört und zur Penetration des kranken Gens führt. Als derartige Faktoren können u. a. Zwillingsschwangerschaft, Plazentaranomalien oder Krankheiten der Mutter in Betracht kommen.

Während der Jahre 1950—1956 sind in der Universitäts-Kinderklinik zu Helsinki 40 Kraniosynostosepatienten behandelt worden, deren Alter von Neugeborenen bis zu 8jährigen schwankte. Von diesen Patienten wurden 35 operiert. Knaben waren in dem Material 31 enthalten, was 77,5% entspricht. In den verschiedenen Nähten kam die Synostose folgender Tabelle gemäß vor:

Obliterierte Naht	Anzahl der Fälle	Längen-Breiten-Index (Mittelwert)
Sutura sagittalis	22	66
Sut. sagittalis + Sut. lambdoides	2	66
Sut. sagittalis + Sut. coronariae	3	93
Sut. sagittalis + Sut. coron. + Sut. lambdoides	3	93
Sut. sagittalis + Sut. coron. + Sut. frontalis	1	87
Suturae coronariae	4	93
Sut. sagittalis + die eine Sut. coronaria	1	69
Die eine Sutura coronaria	3	91
Sutura frontalis	1	94
Zusammen:	40	

Wie aus der Tabelle hervorgeht, handelt es sich bei über der Hälfte der Fälle um dolichozephale Deformationen. Eine eingehendere Besprechung des Materials erscheint im Sommer 1956 in den Annales Paediatriae Fenniae.

DK 616.714.1 - 007.11 - 089

Schrifttum: Apert, E.: Bull. et mém. Soc. méd. d. hôp. de Paris (1906), 23, S. 1310. — Behr: Ber. über d. 36. Vers. Ophthalm. Gesellschaft, Heidelberg (1910), S. 152. — Bennet, A. E., Keegan, J. J. u. Hunt, H. B.: J. Nerv. a. Ment. Dis. (1936), 84, S. 274. — Bertelsen, T. I.: Nord. Med. (1956), 55, S. 147. — Bertolotti, M.: Presse méd. (1914), 22, S. 332. — Crouzon, O.: Presse méd. (1912), 20, S. 737. — Friedenwald, H.: Amer. J. Med. Sci. (1893), 105, S. 529. — Gadelius, B.: Nord. med. ark. (1915), 48, H. 1/4. — Greig, D. M.: Edinburgh M. J. (1926), 33, S. 189. — Hochsinger, K.: Monatsschr. f. Kinderh. (1914), 12, S. 502. — Ingraham, F. D. u. Matson, D. D.: Neurosurgery of Infancy and Childhood. Springfield, Thomas (1954). — King, J. E. J.: New York State J. Med. (1941), 41, S. 2119. — Laitinen, L., Miettinen, P. u. Sulamaa, M.: Acta Ophthalmol. (1956), 34, S. 121. — Laitinen, L. u. Sulamaa, M.: Ann. Paediatr. Fenn. (1954—1955), 1, S. 283. — Larsen, H.: Klin. Mbl. Augenhk. (1913), 51, S. 145. — Reiser, E.: Med. Klin. (1937), 33, S. 1229. — Scammon, R. E. u. Dunn, H. L.: Proc. Soc. Exper. Biol. Med. (1922), 22, S. 114. — Schloffer, H.: Beitr. klin. Chir. (1913), 86, S. 265. — Spaeth, E. B.: Amer. J. Ophthalm. (1949), 32, S. 282.

Summary: The author gives a description of craniosynostosis in infancy. His report is based on experiences with 40 children treated in the pediatric department of the university clinic of Helsinki. He emphasizes the necessity for early operative treatment, which is important for both correction of deformities and for the prophylactic prevention of manifestations of cerebral pressure.

Résumé: L'auteur donne une vue d'ensemble sur la symptomatologie de la crâniosynostose chez l'enfant. En se basant sur l'expérience acquise au cours du traitement de 40 cas de crâniosynostose a la clinique pédiatrique de l'université d'Helsinski, il attire l'attention sur l'importance du traitement opératoire précoce, aussi bien pour la correction des déformités que pour la prophylaxie des phénomènes d'hypertension intracrânienne.

Anschr. d. Verf.: Helsinki, Finnland, Ruusulank. 18. A. 14.

Tuberkulose-Schutzimpfung in Großbritannien

von *Ian Mills Hall*, M. D., M. R. C. P., London

Zusammenfassung: Während der ersten 2½ Jahre Nachbeobachtung war die jährliche Ziffer der Erkrankungen an Tbk. bei den auf Tuberkulin negativ reagierenden und nichtgeimpften Versuchspersonen 1,94 pro 1000. Während derselben Periode war die jährliche Erkrankungszahl an Tbk. bei den Tuberkulin-Negativen aber mit B.C.G.-Geimpften 0,37 pro 1000, also nur $^1/_5$ derjenigen der Ungeimpften. B.C.G.-Vakzine erreicht daher einen beträchtlichen Grad von Schutz während einer Zeit, die das 15.—17. Lebensjahr umfaßt.

Jährliche Erkrankungen an Tbk. während der ersten 2½ Jahre waren bei den mit Vole-Bazillen Geimpften 0,44 pro 1000. Das bedeutet ca. $^1/_5$ der Morbiditätszahl von 2,06 pro 1000 bei den Tuberkulin-Negativen, die keine Impfung mit Vole-Vakzine erhielten.

Der Unterschied der Wirksamkeit zwischen B.C.G. und Vole-Vakzine scheint demnach gering zu sein.

Schlußfolgerung: Die in Großbritannien gemachten Erfahrungen mit Impfung gegen Tuberkulose haben gezeigt, daß diese Maßnahme einen einwandfreien Schutzwert darstellt. Sehr wahrscheinlich wird aus diesen Erfahrungen ein das ganze Land umfassender Plan entstehen, der den Kindern schon vor ihrer Zeit der Schulentlassung den Vorteil der Tuberkulose-Schutzimpfung bieten wird. Es wäre nur eine natürliche Ausdehnung eines jeden Impffeldzuges, auch Kleinkinder, bei denen ja die Zahlen für miliare Tbk. und tuberkulöse Meningitis sehr hoch liegen, miteinzuschließen.

Obwohl viele Länder des europäischen Kontinents B.C.G.-Vakzine als prophylaktische Maßnahme gegen Tuberkulose seit 1925 in Gebrauch haben, hat das Lübecker Unglück, das soviel Aufsehen erregte, die Einführung dieser Methode in England stark gehemmt. Außerdem hat das Fehlen eingehender statistischer Beweise über den Wert dieser Vakzineanwendung hindernd gewirkt. Die starke Zunahme der Lungentbk. in den vom Krieg heimgesuchten Ländern wirkte dann aber als Ansporn für eine ernstere Betrachtung der Möglichkeiten von prophylaktischen Maßnahmen. Im Verfolg solcher Überlegungen wurde der Verfasser im Jahre 1948 von der medizinischen Fakultät des University College Hospital in London ersucht, B.C.G.-Impfungen an Medizinstudenten dieser Universitätsklinik zu organisieren. Dies wurde ein Jahr später auf die Schwesternschaft dieser Klinik ausgedehnt und weiterhin auch auf alle am Hospital arbeitenden Personen, die in Berührung mit Patienten standen.

Im Jahre 1949 nahm das englische Gesundheitsministerium die Kontrolle über die Verteilung der B.C.G.-Vakzine in die Hand und stellte es für alle diejenigen Personen zur Verfügung, die einer besonderen Ansteckungsgefahr ausgesetzt waren. Diese Maßnahmen erlaubten es dem Verfasser, B.C.G.-Impfungen auch bei Kindern im Holborn-Distrikt in London, die Tuberkulosekontaktfälle darstellten, anzuwenden. Später wurde diese Impfung allen im University College Hospital geborenen Kindern, soweit es die betreffenden Eltern wünschten, ermöglicht. Im Jahre 1951 wurde in Zusammenarbeit mit Dr. A. H. Wylie, einem Mitarbeiter von Prof. A. Q. Wells, in der Sir William Dunn School of Pathology in Oxford eine Vergleichsserie mit Vakzine vom Murine-Tuberkelbazillus (Vole-Vakzine) begonnen (A. Q. Wells [1949]).

Die Tuberkuloseforschungsabteilung des British Medical Research Council begann im Jahre 1950 mit diesen 2 Vakzinen klinische Versuche in großem Maßstab an Schulkindern, die am Ende ihrer Schulzeit standen. Ein großer Teil des folgenden Materials stammt von eigenen Versuchen des Verfassers und stützt sich außerdem auf Angaben der Veröffentlichungen des Medical Research Councils (1956).

Untersuchungen am University College Hospital

Versuchsfälle. Im ganzen wurden am University College Hospital 1600 Personen während der Zeit von Dezember 1948 bis Mai 1956 gegen Tbk. geimpft. Das waren Medizinstudenten, Krankenschwestern, Kontaktpersonen aus tuberkulösen Familien sowie im Hospital geborene Säuglinge, die entweder wahrscheinliche Tuberkulosekontaktfälle waren oder bei denen die Eltern Tuberkuloseschutzimpfung gewünscht hatten. Tab. 1 zeigt die Verteilung dieser Fälle.

Tab. 1: **Verteilung der geimpften Personen**

Erwachsene	Studenten	206
	Krankenschwestern	461
Kinder	Tbk-Kontakte	422
	Freiwillige	510
Summe		1599

Methode: Bei Medizinstudenten und Schwestern wurden zu Beginn ihrer Tätigkeit im University College Hospital eine röntgenologische Lungenuntersuchung und eine Mantoux-Probe vorgenommen. Impfung wurde nur denen angeboten, bei denen die Mantoux-Probe negativ zu 100 TU (1 : 100 Alttuberkulin) war. Wir hielten uns nicht für berechtigt, Impfung zum Zwecke der Bildung einer Kontrollserie zu verweigern. Da niemand die Impfung ablehnte, bestand keine Möglichkeit, geimpfte und nichtgeimpfte Mantoux-negative Personen miteinander zu vergleichen. Bei allen Kontaktpersonen wurden ebenfalls Lungen-Röntgenaufnahmen und Mantoux-Proben vorgenommen. Auch bei diesen war eine Kontrollgruppe nicht möglich. Bei neugeborenen Kindern wurde keine Tuberkulinprobe vorgenommen, sondern die Impfung fand einfach innerhalb von 7—10 Tagen nach der Geburt statt. Von der zweiten Hälfte der Versuchsreihe an wurde bei Kindern unter 10 Jahren an Stelle der Mantoux-Probe die Moro-Probe ausgeführt. Diese erwies sich der intrakutanen Probe gleichwertig. Zu Beginn der Arbeit hatten wir etwas Besorgnis, daß vielleicht die Vakzine dadurch diskreditiert werden könnte, daß ein Fall nach der Impfung eine aktive Tuberkulose erwürbe, noch ehe er eine Immunität zu entwickeln in der Lage war. Aus diesem Grunde wurden Vorsichtsmaßnahmen zur Verminderung des Risikos einer Tuberkuloseinfektion während der der Impfung folgenden 6 Wochen getroffen. Bei Studenten wurde das Tragen von Masken während der Untersuchung von Patienten als genügende Vorsichtsmaßnahme angesehen. Lehrschwestern erhielten ihre Impfung sofort bei Eintritt in die Schwesternschule des Krankenhauses. Da diese die Station und Abteilungen nicht betreten, ehe sie den ersten 6wöchigen theoretischen Instruktionskursus hinter sich haben, kommen sie mit Patienten bis dahin nicht in Berührung. Bei Kindern und Säuglingen aus Familien mit einem Fall von offener Tuberkulose waren die Vorkehrungsmaßnahmen sehr strikt. Nach der ersten negativen Tuberkulinprobe wurde darauf gesehen, daß während einer Dauer von 6 Wochen entweder der Kranke die Familie verließ oder das tuberkulinnegative Kontaktkind aus der Familie genommen wurde. Wenn nach diesen 6 Wochen völliger Trennung des Kindes vom tuberkulösen Familienmitglied eine zweite Tuberkulinprobe ebenfalls negativ ausfiel, fand die Impfung statt. Eine Trennung von nochmals 6 Wochen wurde wiederum strikt durchgeführt. Mit Anwachsen des Vertrauens in die

Gefahrlosigkeit der Vakzine wurden diese strikten Maßnahmen langsam erleichtert, außer in Fällen von Kontakt mit offener Tuberkulose.

Eine Tuberkulinprobe nach der Impfung wurde ausnahmslos vorgenommen, und zwar nach einer Zeit von mindestens 6 Wochen. Diese ergab wertvolle Informationen hinsichtlich des Umstellungsprozentsatzes (des Tuberkulin-Positivwerdens) und war auch von Bedeutung zur Beurteilung der Wirksamkeit der Vakzine.

„Heaf"-Probe: In vielen Kliniken Großbritanniens, obwohl im Moment nicht im University College Hospital in London, wird eine neue Form von Tuberkulinprobe benutzt, die sogenannte „Heaf"-Probe, genannt nach seinem Erfinder, Prof. R. F. G. Heaf, von der Welsh National School of Medicine (Heaf [1953]). Die Probe wird vermittels eines kleinen Apparates ausgeführt, mit dem vielfältige, stichförmige Skarifikationen (Vielstichapparat) der Haut bewirkt werden. Er besteht aus einer Art Pistole, die durch eine Feder 6 Nadeln hervorschießt, die etwa 2 mm tief in die Haut eindringen. Zu 1 ccm unverdünnten Alttuberkulins wird ein Tropfen einer Adrenalinlösung 1 : 1000 hinzugefügt, von dieser Mischung wird ein Tropfen auf eine gereinigte und trocken gewordene Hautstelle gebracht, der Kopf des Apparates wird eng an die Haut gelegt, und durch Auslösen der Feder werden die 6 Nadeln durch das Tuberkulin hindurch in die Haut hineingetrieben. Die Reaktion wird am 3. Tage abgelesen. Sie besteht entweder aus 6 umschriebenen Papulae oder bei stärkeren Reaktionen aus einer einzigen runden Induration. Der Vorteil der Heaf-Methode liegt in ihrer Einfachheit und in der Schnelligkeit, mit der eine beträchtliche Anzahl von Proben in kurzer Zeit ausgeführt werden kann. Die Heaf-Probe kann als ungefähr gleichwertig mit einer Mantoux-Probe von 100 TU angesehen werden und ruft keine beträchtlichen Reaktionen hervor. Sie hat der Mantoux-Probe gegenüber den Vorteil, daß nur eine einmalige Probe nötig ist und damit wiederholtes Kommen zur Klinik gespart wird.

Impftechnik: In der Mehrzahl der Fälle wurde eine Standardvakzine von 0,75 mg Bazillen pro cmm, hergestellt im Staatsinstitut in Kopenhagen, benutzt. Eine intradermale Injektion von 0,1 ccm Vakzine wurde vorgenommen. Später, als Vergleichsversuche zwischen B.C.G. und Murine-Tuberkelbazillen-Vakzine (Vole-Vakzine) ausgeführt wurden, wurde die von Birkhaug beschriebene Vielstichmethode benutzt (Birkhaug [1944]). Für diese Technik ist eine B.C.G.-Vakzine in einer Stärke von 20 mg pro ccm nötig. Diese wurde uns auf besonderen Wunsch vom Staatsseruminstitut Kopenhagen geliefert. Mit Hilfe einer Federpistole werden vierzig 2 mm tiefe Stiche in die Haut gemacht (Abb. 1)*). Die Nadeln gehen dabei durch ein auf die gereinigte, trockene Haut gelegtes Seidenpapier, das vorher mit der Vakzine getränkt wird. Diese Methode ist im Hinblick auf die Größe der Pistolenöffnung für Säuglinge nicht geeignet, da ein enges Anlegen desselben an die Oberfläche eines Kinderärmchens nicht möglich ist. Vole-Vakzine wurde mit derselben Methode bei 27 Medizinstudenten und 77 Krankenschwestern angewandt. Leider war es nicht möglich, diese letzte Versuchsserie fortzusetzen. Die Zahl der mit jener Methode vorgenommenen Impfungen erhellt aus Tabelle 2.

Tab. 2: **Verteilung der verschiedenen Impfungsmethoden**

	B.C.G.		Vole
	Intradermale	Vielstichmethode	
Studenten	134	45	27
Krankenschwestern	218	166	77
Summe	352	211	104

Resultate: Der Prozentsatz der Umstellung (des Tuberkulin-Positivwerdens) liegt in allen Gruppen zwischen 99 und 100%. Wie man aus der Tabelle ersieht, war unter den Studenten, obwohl deren Zahl verhältnismäßig klein war, unter 134 durch Injektionen ausgeführten Impfungen nur ein Fall, der keine Umstellung zeigte. In der Gruppe der vermittels der multiplen Stichmethode Geimpften waren 4 Fälle ohne Umstellung. In der kleinen Serie, die Vole-Vakzine erhielten, wurden alle Fälle Tuberkulin-positiv. Von den 384 Krankenschwestern, die mit B.C.G. geimpft wurden, zeigten 5 keine Umstellung nach der ersten Impfung. Von den 77 Krankenschwestern, die Vole-Vakzine erhielten, wurden alle positiv. Der leicht größere Umstellungsprozentsatz nach Vole-Vakzine war uns bereits in einer Vergleichsserie an Kindern von 3 Special Schools of the Royal Eastern Counties aufgefallen (Hall & Wylie [1952]).

Tab. 3: **Impfkomplikationen**

	B.C.G.				Vole	
	Intradermal		Vielstichmethode		Vielstichmethode	
	Geschwür	Drüsen	Geschwür	Drüsen	Geschwür	Drüsen
Studenten	64 (48%)	1 (0,7%)	0 %	0 %	0 %	0 %
Krankenschwestern	46 (21%)	2 (0,9%)	0	0	0	0
Kinder	100 (10,7%)	18 (2%)	—	—	—	—
Summe	210 (16%)	21 (1,6%)	0	0	0	0

Komplikationen: Unter Komplikationen (siehe Tab. 3) sind Geschwürsbildungen und Drüsenaffektionen anzuführen. Mit Geschwürsbildung bezeichnen wir jede Verletzung der Hautoberfläche, die noch 6 Wochen nach der Immunisierung Sekrete absondert. Diese Zahl mag etwas hoch erscheinen, doch waren die Kriterien strikt, und in den meisten Fällen hat die Stelle der Impfung keine Störung erlitten. Routineuntersuchung hinsichtlich Drüsenvergrößerung wurde nicht vorgenommen, so daß die Zahlen dafür etwas niedrig sein mögen. In 5 Fällen gingen die Drüsenvergrößerungen in Abszeßbildung über, so daß aktive Behandlung nötig wurde. Diese Fälle betrafen Kleinkinder.

Eine ungewöhnliche Komplikation wurde unter den anfangs geimpften Studenten beobachtet. Diese bestand aus einer diffusen Papulabildung, die einem papulonekrotischen Tuberkulid oder einem Erythema multiforme ähnlich war. Dieses trat in der 3. Woche nach der Impfung auf und war am Ende der 6. Woche abgeklungen. Interessanterweise wurde diese Person 12 Monate später Tuberkulin-negativ und wies dann bei der Wiederimpfung keine besondere Reaktion auf.

Da Drüsenabszeßbildung nur in der Leistengegend von Kindern auftrat, wurde der Oberschenkel als Impfstelle bei all denen vermieden, die noch im Alter des Windelgebrauchs standen. Starke Geschwürsbildungen in Verbindung mit Drüsenaffektion scheint eher auf sekundäre Infektion als auf die Impfung zurückführbar. Sie kommt besonders bei jungen Kindern vor, wo die Windeln es schwierig machen, die Stelle der Impfung sauber zu halten. Auch entsteht beim Baden leicht Verunreinigung. Bei älteren weiblichen Personen wird der äußere, obere Teil des Oberschenkels noch heute als Impfstelle benutzt.

Behandlung: Sehr oberflächliche Geschwüre heilen leicht, wenn sie vor Feuchtigkeit geschützt sind und möglichst viel Licht- und Luftzutritt haben. Gelegentlich wurde es für nötig befunden, Sulfonamidpulver aufzustreuen oder — jedoch selten — Isoiozid per os zu geben. Unter natürlichem und künstlichem Sonnenlicht trocknen diese Geschwüre schnell ab. Drüsenabszesse werden durch Eiterentleerung und kombinierte Chemotherapie behandelt. Impfung durch multiple Stiche hat einen Vorteil gegenüber anderen Methoden insofern, als dabei Geschwürsbildung nicht vorkommt. Bei Anwendung von B.C.G ist keine Drüsenaffektion beobachtet worden.

*) Die Abb. s. S. 1037.

Vole-Vakzine hat geringe Nachteile. Da der Murin-Tuberkelbazillus etwas virulenter ist, begegnet man hierbei häufiger Drüsenaffektionen. Außerdem wurden an der Seite der Impfung gelegentlich besondere lupoide Reaktionen beobachtet, die anscheinend durch ein zusätzliches lokales Trauma vermehrt werden (Wylie, Bennett, Swithinbank [1954]).

Tab. 4: **Prozentsatz der Reversion**
(des wieder Tuberkulin-Negativwerdens)

	Studenten	Krankenschw.	Kinder
1. Jehr	5%	0,9%	1,5%
2. Jahr	2,9%	3,3%	2,2%
3. Jahr	3,2%	1,8%	4%
4. Jahr	19%	16%	2,3%
5. Jahr	—	—	9%

Wieder negativ werden: In Tabelle 4 ist der jährliche Prozentsatz des wieder Tuberkulin-Negativwerdens (Reversionsprozentsatz) für jede Gruppe dargestellt. Dabei fallen einige bemerkenswerte Ergebnisse auf. In jeder Gruppe ist der jährliche Reversionsprozentsatz etwa 2—4%. Nach dem 4. Jahr steigen in jeder Gruppe die Prozentzahlen zu 9% bzw. 16% und 19%. Diese Zahlen sind ähnlich wie die anderer Arbeiten (Wasz-Hockert [1948]). Man könnte denken, daß Medizinstudenten und Krankenschwestern, die auf Krankenhausstationen so gut wie sicher einer Infektion ausgesetzt sind, einen niedrigeren Reversionsprozentsatz aufweisen als Kinder, die höchstwahrscheinlich kaum ähnliche Infektionsmöglichkeiten haben. Jedoch ist die Serie zu klein, um endgültige Schlußfolgerungen ableiten zu können. Eine besonders interessante Beobachtung wurde im Laufe der routinemäßig bei geimpften Personen ausgeführten Tuberkulinproben gemacht: 4 verschiedene Personen zeigten sich dem Tuberkulin-Positivwerden gegenüber resistent. Unter ihnen waren sowohl Studenten wie Krankenschwestern. Im besonderen blieben 2 Medizinstudenten während ihres gesamten Studiums, während dessen sie sicher mit offener Tuberkulose in Berührung kamen, dauernd Tuberkulin-negativ. Über die Tuberkulinanergie in Fällen von Sarkoidosis und bei Krankheiten, bei denen eine Hyperplasie des retikulo-endothelialen Systems vorliegt, liegen Untersuchungen vor (Wells, Wylie [1949]). Das Serum solcher Patienten hat die Eigenschaft, Tuberkulin zu neutralisieren. Das Serum eines jener Medizinstudenten, der einer Umstellung zum Positivwerden der Tuberkulinproben gegenüber resistent war, enthielt jene Tuberkulin neutralisierende Eigenschaft. Bedauerlicherweise war es nicht möglich, die anderen jener 4 erwähnten Personen in dieser Hinsicht ebenfalls zu untersuchen. Diese beachtenswerte Beobachtung fordert zu Überlegungen auf. Es läßt sich an die Möglichkeit denken, daß Sarkoidosis die klinische Manifestation von Tuberkuloseinfektion einer Person ist, die diesen neutralisierenden Faktor besitzt. Jedoch läßt die Tatsache, daß solche Beispiele nicht unter Kindern beobachtet wurden, vermuten, daß es sich um ein erworbenes Phänomen handelt. Über die Immunität solcher Personen ist nichts bekannt. Eine Antwort auf diese interessanten Fragen ist nur durch Beobachtung während längerer Zeitspanne möglich.

Nachbeobachtung: Eine jährliche Tuberkulinprobe jedes Geimpften wurde, soweit möglich, durchgeführt. Bei Krankenschwestern und Studenten wurden während der gesamten Zeit ihrer Tätigkeit im Hospital zweimal im Jahr Röntgenfilme der Lungen aufgenommen. Bei Kontaktpersonen und freiwilligen Versuchspersonen fanden keine solchen routinemäßig vorgenommenen Röntgenuntersuchungen statt, es sei denn bei besonderen Indikationen wie bei Krankheitsfall oder plötzlicher Vermehrung des Empfindlichkeitsgrades gegenüber Tuberkulin. Tabelle 5 gibt die Nachbeobachtungen zahlenmäßig an.

Tab. 5: **Nachbeobachtung aller Versuchspersonen**

	Studenten		Schwestern		Kontakt-Kinder	Freiwillige Kinder	Summe
	B.C.G.	Vole	B.C.G.	Vole			
0—1 Jahr	59	2	156	20	180	315	732
1—2 Jahre	38	4	57	25	79	69	272
2—3 Jahre	34	8	30	17	49	64	202
3—4 Jahre	31	10	90	16	37	36	220
4—5 Jahre	11	2	50	5	60	26	154
—5 Jahre	6	1	1	—	16	—	24

Eigens erwähnt seien die Resultate mit der Vole-Vakzine. In dieser Gruppe war kein Fall mit Rückkehr zu negativem Mantoux vor dem Ende des dritten Jahres. Nur ein Fall von Rückkehr wurde nach dieser Zeit und zwei weitere am Ende des 4. Jahres beobachtet. Tierexperimente weisen darauf hin, dach nach Vole-Vakzine-Impfung das Verschwinden von Hautempfindlichkeit gegen Tuberkulin nicht unbedingt mit Immunitätsverlust verbunden ist. Bei B.C.G. dagegen scheint eine engere Verbindung zwischen Immunität und Hautempfindlichkeit zu bestehen (Wells, Wylie [1952]).

Klinisches: Studenten und Krankenschwestern am University College Hospital werden stets ganz allgemein jährlich zweimal geröntgt. Seit 1947 war nur ein Fall von aktiver Tbk. bei einer Krankenschwester vorgekommen. Dieser war Mantoux-negativ gewesen und hatte die Gelegenheit zur B.C.G.-Impfung versäumt. Unter den Kontaktfällen und den von ihren Eltern freiwillig zur Impfung gesandten Kindern kam keine aktive Tbk. vor. Eine interessante röntgenologische Beobachtung ist hier zu berichten. Der Lungenfilm eines 13 Monate alten Kindes, bei dem eine Familiengeschichte von erheblichem Kontakt vorlag und bei dem starke Zunahme der Tuberkulinempfindlichkeit bestand, zeigte einen Kalkherd im rechten unteren Lungenfeld. Außerdem waren verkalkte Achseldrüsen auf der Seite sichtbar, auf der die B.C.G.-Impfung gegeben worden war (Abb. 2). Es ist nicht möglich zu entscheiden, ob der Lungenkalkherd durch Kontakt hervorgerufen worden war oder von der Impfung herrührte. Das erstere ist wahrscheinlicher und könnte Beweis für die Schutzkraft der Vakzine sein. Bekanntlich haben Kinder, die sich im ersten Jahr infizieren, geringe Widerstandskraft und entwickeln gewöhnlich miliare Tbk. und Tbk.-Meningitis. Es war daher von Interesse, einer Verkalkung in einem so frühen Alter zu begegnen. Die Achseldrüsenverkalkung war zweifellos eine Folge der B.C.G.-Impfung.

Im ganzen wurden 879 Studenten während einer Zeitspanne von ein bis mehreren Jahren beobachtet, wovon bei der Mehrzahl 3 bis 4 Jahre hindurch dauernd Röntgenkontrollen vorgenommen wurden. Unter all diesen wurden 23 Fälle von Lungenaffektion, die Tbk.-Behandlung nötig machte, entdeckt.

Dies ergibt eine ungefähre Morbidität von 2,4% in der gesamten Serie, oder einen annähernden jährlichen Prozentsatz von 0,8%. Zwanzig dieser Fälle kamen bei Studenten vor, die nicht geimpft waren, entweder weil sie zu Anfang bei Eintritt in die klinische Hospitaltätigkeit Mantoux-positiv waren oder weil keine B.C.G.-Vakzine erhältlich gewesen war. Vakzine war für 16 Mantoux-Negative nicht erhältlich, und von diesen erkrankten drei an aktiver Tbk., also fast 19%. Unter denen, die B.C.G.-Schutzimpfung erhalten hatten, erkrankten nur drei. In Prozenten ausgedrückt finden wir also 2,5% Erkrankungsfälle bei den zum Eintritt in die Krankenhaustätigkeit Nichtgeimpften im Gegensatz zu 1,8% Erkrankung der Schutzgeimpften. Es ist zu bemerken, daß in der Gruppe der Geimpften ein Fall war, der eine feuchte Pleuritis schon sieben Monate nach der Impfung entwickelte. Es ist daher möglich, daß er seine virulente Infektion erwarb, bevor bei ihm Immunität erreicht war. In diesem Falle wäre die Erkrankungsziffer unter den erfolgreich Geimpften noch geringer.

Versuche des British Medical Research Council mit B.C.G.- und Vole-Vakzine

Der Medical Research Council entschied sich im Juli 1949 für die Notwendigkeit einer mit allen Kautelen vorgenommenen klinischen Versuchsreihe. Das hierfür eingesetzte Komitee war sich klar darüber, daß diese Versuche auf sicherster Basis aufzubauen seien, um stichhaltige Resultate zu gewährleisten.

Versuchsplan. Da die Morbidität an Tuberkulose in Großbritannien mit dem 15. Lebensjahr zu steigen beginnt, wurde angenommen, daß Resultate der Impfung am besten in diesen Lebensjahren erhältlich seien. Um zu klarer Beurteilung des Wertes der Vakzine zu gelangen, wurde eine Kontrollgruppe Nichtgeimpfter, die beliebig ausgesucht waren, für unumgänglich erachtet. Es war klar, daß nur eine sehr große Zahl junger Leute in Frage kam, erstens weil immer nur ein kleiner Prozentsatz Tuberkulin-negativ ist und damit nur für die Impfung in Frage kommt, und zweitens weil der Totalprozentsatz von Tbk. ganz allgemein nicht groß ist.

Daher wurde der Plan gefaßt, Jungen und Mädchen aus den sogenannten Secondary Modern Schools, die in ihrem letzten Schuljahr stehen und die etwa 14½—15 Jahre alt sind, in diese Versuchsreihe zu nehmen, d. h. eine Zahl von über 50 000 Kindern. Ein notwendiger Teil der Versuchsanordnung bestand darin, die Kinder, die negative Tuberkulinreaktion aufwiesen, durch eine Methode, bei der nur der Zufall eine Rolle spielte, in 3 Gruppen einzuteilen, nämlich eine Gruppe, die ungeimpft blieb, eine Gruppe für B.C.G.-Impfungen und eine Gruppe für Vole-Vakzine-Impfung. Bei den Tuberkulin-Positiven fand dieselbe routinemäßige Nachbeobachtung statt wie bei den soeben erwähnten 3 Gruppen; damit das Risiko von Erwerbung einer Tuberkulose in den Versuchsreihen vergleichbar blieb, wurde genaueste Prüfung eines möglichen Vorhandenseins von Kontakt in der Familie und von später irgendwo anders erfolgtem Kontakt vorgenommen. Solche Kinder wurden nicht in die Versuchsreihen aufgenommen.

Zu Beginn wurden jeweils folgende Untersuchungen vorgenommen: a) Miniaturröntgenfilm der Lunge (35 mm). Bei verdächtig aussehendem Miniaturfilm wurde ein normal großer Röntgenfilm aufgenommen. Kinder mit Tbk. oder mit Verdacht auf Tbk. wurden von der Versuchsreihe ausgeschlossen und der Tbk.-Fürsorge überwiesen. b) Eine Mantoux-Probe mit 0,1 ccm einer Alttuberkulinlösung von 1 : 3000 wurde vorgenommen und das Resultat nach 72 Stunden abgelesen. c) Falls die Reaktion eine Infiltration von weniger als 5 mm Größe ergab, fand eine zweite Mantoux-Probe mit Tuberkulinlösung von 1 : 100 statt. Kinder mit einer Infiltration von einem Durchmesser von weniger als 5 mm wurden als negativ und als geeignet zur Schutzimpfung angesehen. Die Auswahl der Kinder zur Impfung wurde nach einem Zufallsprinzip gemacht, indem einfach eine bestimmte Ziffer entscheidend war, wenn sie als letzte Zahl in der Seriennummer auf der Kartothekkarte enthalten war.

Impfungsmethode: 0,1 ccm der B.C.G.-Vakzine (0,75 mgm pro ccm) wurde intradermal eingespritzt. Die Vole-Bazillen-Impfung (2 mgm per ccm) geschah mit der Vielstichmethode.

Nachbeobachtung der Versuchspersonen: Nach 3 bis 5 Monaten wurde ein Röntgenbild der Lungen vorgenommen. Die Tuberkulinproben wurden wie bei der 1. Untersuchung wiederholt. Ablesung der Reaktion sowie irgendwelche lokalen Komplikationen wurden notiert. Das allgemeine Schema der Nachbeobachtung war wie folgt: 1. Ungefähr 4 Monate nachdem die Kinder die Schule verlassen hatten, wurde ein Fragebogen hinsichtlich interkurrenter Krankheiten und hinsichtlich Tbk.-Kontakt in die Wohnung gesandt. 2. Ungefähr 10 Monate nach dem Zeitpunkt des Schulabganges wurden die Kinder zu Hause besucht, und es wurden dieselben Fragen gestellt. 3. Ungefähr 14 Monate nach Schulabgang wurde a) eine Mikrolungenaufnahme (35 mm) vorgenommen, b) die Tuberkulinprobe nochmals wiederholt, c) Notierung des Aussehens der Impfstelle vorgenommen. Dieser Nachfragezyklus wurde dann alle 14 Monate in derselben Weise wiederholt.

Frühzeitige Impfreaktion: Einige Fälle von regionaler Adenitis mit Bildung von kalten Abszessen als Folge von B.C.G. und Vole-Bazillen-Impfung wurden beobachtet. Doch waren diese Komplikationen sehr ungewöhnlich. Nur sehr wenige andere Komplikationen wurden bemerkt. Diese bestanden hauptsächlich aus verzögerter Heilung einer oberflächlichen Ulzeration der Impfstelle. In nur 5 Fällen traten Veränderungen auf, die in ihrer Erscheinung für tuberkulös gehalten wurden und für deren Entstehung nach Ansicht der Untersucher die Vakzine angeschuldigt wurde. Sie bestanden aus 2 Fällen von Erythema nodosum, einem Falle von Halsdrüsen-Tbk. und 2 Fällen von Achseldrüsen-Tbk. Die Fälle mit Erythema nodosum kamen bei mit B.C.G.-Vakzine Geimpften, die Fälle von Adenitis bei mit Vole-Bazillen Geimpften vor. Außerdem wurde bei den mit Vole-Bazillen Geimpften eine gewisse Zahl von Hautläsionen beobachtet, die von Lupus nicht zu unterscheiden waren, ein Phänomen, das schon oben erwähnt war.

Umstimmung zum Tuberkulin-Positivwerden (Konversion): Bei der zweiten Untersuchung derjenigen, die B.C.G. erhalten hatten, wurden 99,6% Tuberkulin-positiv gefunden. Von denen, die Vole-Bazillen-Vakzine bekommen hatten, wurden 94,4% auf positiv umgestellt. Diese niedrige Ziffer wurde der Tatsache zugeschrieben, daß die anfangs hergestellte Vakzine mangelhaft war.

Fälle von Tuberkulose: Alle einwandfreien Tbk.-Fälle und alle auf Tbk. verdächtigen Fälle kamen in die Hände eines unabhängig arbeitenden Untersuchers, der weder von den Ergebnissen der ursprünglichen Tuberkulinproben noch von der Vornahme einer Impfung etwas wußte.

Vorkommen von Tbk. innerhalb der ersten 2½ Jahre: 165 Fälle erkrankten innerhalb der ersten 2½ Jahre nach Versuchsbeginn an einwandfreier Tbk. Weitere 9 Fälle wurden als mögliche Tbk. angesehen. Der Prozentsatz in jeder Gruppe war wie folgt: In der Gruppe der Tuberkulin-Negativen und Nichtgeimpften kamen 64 Fälle vor, d. h. 1,94 per 1000. In der Gruppe der Tuberkulin-negativen und mit B.C.G. Geimpften erkrankten 13 Fälle, d. h. ein viel niedrigerer jährlicher Erkrankungsprozentsatz von 0,37 per 1000 Personen. Dies ist ungefähr ein Fünftel des Prozentsatzes der Nichtgeimpftengruppe. Die Möglichkeit, daß dieser Unterschied dem Zufall zuzusprechen ist, ist äußerst gering und beträgt nach statistisch-mathematischen Gesetzen weniger als 1 : 1 000 000. Die Tuberkulin-positiven Personen wurden zur Klärung in 2 Untergruppen aufgeteilt: a) diejenigen, die gleich anfangs positiv auf Tuberkulin 1 : 3000 und b) die, die nur auf Tuberkulin 1 : 100 positiv waren. Die jährliche Vorkommensziffer von Tbk. in der ersten Untersuchungsgruppe war 1,75 per 1000, also niedriger als in der Gruppe der Negativen und Nichtgeimpften, aber deutlich höher als in der negativen geimpften Gruppe. Das Vorkommen von Tbk. bei denen, die nur positiv auf 1 : 100 waren, war 0,74 per 1000. Man ersieht daraus, daß die mit B.C.G. Geimpften besser abgeschnitten hatten als die anderen, und daß die Tuberkulin-Negativen und Nichtgeimpften ungefähr dieselbe Erkrankungszahl hatten wie diejenigen, die zu Anfang des Versuches einen hohen Grad von Tuberkulinempfindlichkeit aufwiesen. In der mit Vole-Vakzine geimpften Gruppe war die jährliche Erkrankungsziffer 0,44 per 1000, im Gegensatz zur jährlichen Zahl von 2,06 per 1000, bei denen, die Tuberkulin-negativ waren und keine Vole-Bazillen-Impfung erhalten hatten. Es bestanden demnach keine wesentlichen Unterschiede zwischen der jährlichen Erkrankungszahl der mit B.C.G. und der mit Vole-Vakzine Geimpften.

Form der Tuberkulose: 63% der Tbk.-Fälle bekamen Lungentbk., 22% hatten Rippenfellentzündung, 3% hatten tuberkulöse Meningitis. Sie gehörten alle zur Tuberkulin-negativen, nichtgeimpften Gruppe. Außerdem kamen 3 Fälle von Lungentbk. mit miliarem Typus vor, die ebenfalls aus der Gruppe der Negativen, Nichtgeimpften stammten. Demnach wurde weder miliare Tbk. noch Meningentbk. bei denen beobachtet, die bereits Tuberkulin-empfindlich waren, oder bei denen, die Impfung erhalten hatten. Augenmerk wurde darauf

gerichtet, den eigentlichen Beginn der Erkrankung an Tbk., soweit wie möglich, festzustellen, um den zeitlichen Abstand zwischen Versuchsbeginn und Auftreten einer tuberkulösen Affektion zu bestimmen. Erwähnenswert ist hier, daß nur in einem Falle aller Geimpften der Krankheitsbeginn einer Tbk. innerhalb der auf den Versuchsbeginn folgenden 6 Monate lag, wogegen im Hinblick auf die Erfahrung bei der Gruppe der Negativen und Nichtgeimpften 6,3 Fälle zu erwarten gewesen wären. Dies weist darauf hin, daß Impfung eine frühe Immunität hervorruft.

Tuberkuloseerkrankung nach 2½ Jahren Versuchszeit: Eine Anzahl der seit Beginn in der Versuchsreihe befindlichen Versuchspersonen sind nun schon 4 Jahre unter Beobachtung. Alle Fälle von einwandfreier Tbk., die nach Ablauf von 2½ Jahren vorkamen, haben folgende Einteilung erfahren. Von ihnen gehören 38 in die Gruppe der Negativen und Nichtgeimpften und nur 5 in die Gruppe der mit B.C.G. Geimpften. Diese Beobachtung scheint darauf hinzuweisen, daß die Vakzine nach 4 Jahren noch keine Einbuße an Wirkungsfähigkeit erlitten hatte. Bei den mit Vole-Vakzine Geimpften haben sich in dieser Beobachtungszeit, d. h. 2½—4 Jahre nach Beginn, keine Tbk.-Fälle gezeigt, im Vergleich zu 21 Fällen bei den nichtgeimpften Kontrollfällen. Daher zeigt die Vole-Bazillen-Vakzine in ähnlicher Weise keine Anzeichen von Wirksamkeitsverlust.

Tuberkulose bei Personen mit positiver Tuberkulinreaktion: Das jährliche Vorkommen von Tbk. bei denen, die positiv auf 1 : 3000 Alttuberkulin reagiert haben, war 1,75 per 1000. Das jährliche Vorkommen von denen, die positiv auf nur 1 : 100 Alttuberkulin reagierten, war 0,74 per 1000.

Man hat davon gesprochen, daß die Reaktion auf 1 : 100 Alttuberkulin häufig nicht spezifisch sei. Wäre dies der Fall, dann müßte man annehmen, daß die nur auf 1 : 100 Positiven sich ähnlich verhielten wie die Tuberkulin-Negativen und Nichtgeimpften. Doch scheinen die obigen Ziffern darauf hinzuweisen, daß die Reaktion auf stärkere Konzentration tatsächlich eine wahre Empfindlichkeit gegenüber Tuberkulin ausdrückt.

Die benutzten Vielstich-Apparate wurden hergestellt von der Fa. H. G. East & Co., Oxford.

DK 616 - 002.5 - 085.371 (41)

Schrifttum: Birkhaug, K.: Acta med., scand. (1944), 117, S. 274. — Hall, I. Mills, Wylie, J. A. H.: Lancet (1952), 2, S. 608. — Heaf, F. R. G.: Tubercle, 24 (1953), S. 335. — Med. Res. Council, Brit. Med. J. (1956), 1, S. 413. — Wasz-Hockert, O.: Acta, Paediatrica, 35 (1948). — Wells, A. Q.: Lancet (1949), 2, S. 53. — Wells, A. Q., Wylie, J. A. H.: Lancet (1949), 1, S. 439; Brit. J. Exper. Path., 33 (1952), 4, S. 405. — Wylie, J. A. H., Bennett, D. H., Swithinbank, J.: Thorax, 9 (1954), 3, S. 190.

Summary: During an observation period of 2½ years the annual incidence of tuberculosis in a series of test-persons, who showed negative response to tuberculin and who were not vaccinated was 1.94 per 1000. During the same period the annual incidence of tuberculosis in persons who showed negative response to tuberculin, but were vaccinated with B.C.G.-vaccine was 0.37 per 1000, i.e. only one fifth of the number of unvaccinated ones. B.C.G.-vaccine, therefore, provides a considerable degree of protection.

The yearly incidence of tuberculosis during the first 2½ years was 0.44 per 1000 in persons who were vaccinated with Vole-bacilli. This is about a fifth of the morbidity figure of 2.06 per 1000, as is evident in the tuberculin negative persons, who underwent no vaccination with Vole-bacilli.

According to these findings, the difference between B.C.G.-vaccine and Vole-vaccine seems to be insignificant.

Conclusion: Experiences concerning vaccinations against tuberculosis as they were obtained in extensive test serieses in England revealed that these measures are clearly of protective value. It is expected that originating from these experiences a nation wide plan will be established, which will offer the advantage of a protective tuberculosis vaccination to children prior to their discharge from school. It would be only a natural extension of a general vaccination combat to include also infants in these measures, in whom the incidence of miliar tuberculosis and tuberculous meningitis is very high.

Résumé: Le nombre annuel de cas de tuberculoses qui se sont déclarés au cours de 2½ années d'observation après une réaction négative à la tuberculine était de 1,94 pour mille. Durant la même période on n'a observé que 0,37 cas pour mille de tuberculose chez des personnes réagissant également d'une façon négative à la tuberculine mais ayant été vaccinées au B.C.G., donc chez seulement ⅕ du nombre de personnes non vaccinées. Le vaccin B.C.G. protège donc nettement les personnes durant la période de vie qui va de 15 à 17 ans.

Le nombre des cas de tuberculoses qui se sont déclarés chez les personnes vaccinées avec les bacilles de Vole (bacille de la tuberculose murine) était de 0,44 pour mille, alors qu'il était de 2,06 chez les personnes à réaction tuberculinique négative et non vaccinées, c. a. d. 5 fois plus grand.

La différence entre l'activité du vaccin B.C.G. et de Vole paraît donc petite.

La vaccination contre la tuberculose en Grande-Bretagne a montré que cette mesure protège réellement contre la tuberculose. On fera probablement un plan d'ensemble pour tout le pays qui permettra de vacciner les enfants avant leur sortie de l'école. On pourra également étendre cette action aux petits enfants chez lesquels le nombre de tuberculoses miliaires et de méningites tuberculeuses est grand.

Anschr. d. Verf.: 7, Wimpole Street, London W 1.

Aus der Universitäts-Frauenklinik Jena (Direktor: Prof. Dr. G. *Döderlein*)

Die Prophylaxe der durch Berufsschäden verursachten Sterilität*)

von *G. Döderlein*, Jena

Zusammenfassung: Die Erwerbsarbeit der Frau ist durchaus nicht abzulehnen. Sie ist oft nützlich und läßt nur dann Schäden erwarten, wenn die körperlichen und seelischen Anforderungen die Kräfte der Frau übersteigen. Einzelne Berufsgruppen treten als gesundheitsschädlich besonders hervor. Sie setzen bei Männern und Frauen die Fortpflanzungsfunktionen herab und führen zu Sterilität und Infertilität. Physikalische Strahlenschäden, Gewerbegifte, wie Blei, Quecksilber, Arsen, Kohlenoxyd, Schwefelkohlenstoff, Alkohol und Nikotin als Industrieprodukte, Phosgen, Benzol, Xylol und bei besonderen Berufen auch Geschlechtskrankheiten sind Berufsschäden, welche durch prophylaktische Maßnahmen weitgehend zu verhüten sind. Berufshygienische Schutzvorschriften und Schutzeinrichtungen sowie eine ärztliche Gesundheitsführung als Grundlage der Prophylaxe werden empfohlen.

Die **Erwerbsarbeit der Frau** hat einen Umfang angenommen, den frühere Jahrzehnte nicht gekannt haben. Dadurch sind die Umweltbedingungen für die einzelstehende, einen Beruf ausübende Frau, wie für die arbeitende Frau im Haushalt und in der Familie grundlegend verändert worden. Nicht immer bedeutet dies einen Schaden. Die tätige, in einem nützlichen Beruf ausgefüllte, selbständige Frau von heute ist sicher in vielem gesünder und glücklicher als die untätige, leeren Scheininteressen lebende „Dame von einst". Kritisch wird die Situation nur dann, wenn der Frau Arbeiten zugemutet werden, die ihre körperliche und psychische Leistungsfähigkeit überschreiten, wenn der Zwang der Berufsarbeit in Kollision mit den wichtigen Pflichten der Hausfrau und Mutter tritt, wenn somit an die Stelle eines geregelten, nach Leistungsfähigkeit dosierten Tagesablaufes ein überhetztes Dasein ständiger Überarbeitung tritt. Dann erleidet die Frau leichter und tiefergehend Schaden als der im Berufsleben stehende Mann. A. Mayer hat erst vor kurzem bewegte Klage darüber geführt.

Die Gynäkologie beschäftigt sich seit langem mit der **Bedeutung sozialhygienischer Faktoren** (Aresin, Fränkel, Geller, H. Heiss, M. Hirsch, H. Hofstetter, H. Küstner, A. Mayer, R. Schröder, K.-H. Sommer). Ihr Einfluß auf die Fertilität (Sterilität, Abortus, Frühgeburt, Mangelleistungen bei der Aufzucht des Neugeborenen) wie auf gynäkologische Erkrankungen ist deutlich. Allerdings ist die

*) Nach einem a. E. gehaltenen Vortrag auf dem 2. Weltkongreß für Fertilität und Sterilität in Neapel, Mai 1956.

Gesundheitsgefährdung der arbeitenden Frau in Beziehung zu gynäkologischen Erkrankungen relativ gering, wenn die gesetzlichen Arbeitsbestimmungen durch Arbeitgeber und Arbeitnehmer sorgfältig beachtet werden (R. Schröder).

Einzelne Berufsgruppen treten als gesundheitsschädigend für Männer und Frauen besonders hervor. Wenn diese Schäden organisch oder funktionell die Fortpflanzungsfunktionen herabsetzen oder aufheben, so erlangen sie über das Individuelle hinaus bevölkerungspolitische Bedeutung. Deshalb hat der eben abgelaufene 2. Weltkongreß für Fertilität und Sterilität in Neapel sich mit diesen Spezialfragen eigens beschäftigt und die „Prophylaxe der durch Berufsschäden verursachten Sterilität" zu einem der Verhandlungsthemen gemacht.

Prophylaxe einer Krankheit kann man nur dann treiben, wenn man die Ursachen und die Zusammenhänge kennt. Die Arbeitsgebiete der Sozialhygiene und der Berufsmedizin haben zahlreiche Zusammenhänge von Berufsschäden und Sterilität bei Mann und Frau aufgedeckt. Die Schädigungen führen entweder dadurch zur Unfruchtbarkeit, daß Spermiogenese und Ovogenese gestört und somit die wesentlichen generativen Funktionen ausgeschaltet sind, oder dadurch, daß bei der Frau, selbst wenn es zur Befruchtung kommt, der Transport, die Implantation und die Entwicklung des befruchteten Eies zur Reife ausbleiben. Die Grenzen zwischen Sterilität und Infertilität sind dabei gleitend und unscharf.

Berufsschäden als Sterilitätsursache wirken sich beim Manne aus als

A. Impotentia coeundi,
B. Impotentia generandi.

Bei der Sterilität oder Infertilität der Frau kennen wir als Folgen von Berufsschäden:

A. Impotentia coeundi,
B. Impotentia generandi,
C. Tubenverschlüsse,
D. Impotentia implantationis,
E. Habitueller intrauteriner Fruchttod.

Berufsschäden im engeren Sinne sind Schädigungen durch physikalische Strahlenwirkung und durch gewerbliche Gifte bei Männern und Frauen, welche einen großen Teil ihres Lebens diesen Noxen dauernd ausgesetzt sind. Durch Schädigung der männlichen und weiblichen Gameten äußern sie sich als Impotentia generandi. Berufsschäden im weiteren Sinne sind traumatische Berufsunfälle mit Verletzungen der Geschlechtsorgane und mit dadurch mechanisch bedingter Impotentia coeundi bei beiden Geschlechtern. Hier handelt es sich um ausgesprochene Seltenheiten. Zu den Berufsschäden, welche Sterilität verursachen können, gehören auch Infektionen mit Gonorrhöe, mit Lymphogranuloma inguinale oder mit Lues bei Heil- und Pflegepersonen, sofern die Übertragung als Berufskrankheit anerkannt ist. Den Zusammenhang solcher Infektionen mit Berufsausübung festzustellen, kann bei der Natur der Sache große Schwierigkeiten bereiten. Wenn aber die Beweisführung gelingt, so muß eine zur Sterilität führende spezifische Orchitis beim Manne, ein den Eitransport verhindernder gonorrhoischer Tubenverschluß bei der Frau, oder eine die Eiimplantation unmöglich machende spezifische oder auch unspezifische Endometritis als berufsbedingte Erkrankung angesehen werden. Das Übergreifen einer Berufsschädigung bei schwangeren Frauen auf Plazenta und Frucht kann Infertilität zur Folge haben.

Unter den berufsbedingten **physikalischen Strahlenschäden** der männlichen und weiblichen Gameten stehen an erster Stelle die Strahlen der Röntgenröhre, des Radiums und der radioaktiven Substanzen. Löffler hat durch eine Umfrage bei 110 Röntgenärzten und -technikern in 18% eine Schädigung der Zeugungsfähigkeit im Sinne einer Impotentia generandi festgestellt. Bei Röntgenlaborantinnen finden sich Störungen des Sexualzyklus häufiger als im Durchschnitt gleichaltriger Mädchen und Frauen bei anderen Berufsgruppen, besonders dann, wenn die Beschäftigung mit Röntgenstrahlen schon frühzeitig (17. bis 18. Lebensjahr) einsetzte. Fruchtschäden durch Bestrahlung der Mutter in der Schwangerschaft treten um so vielgestaltiger auf, je weniger ausgereift der Fötus zum Zeitpunkt der Bestrahlung ist. Über Keimschädigungen bei Personen, welche in Betrieben zur Gewinnung von Atomenergie beschäftigt sind, liegt noch kein genügend beweiskräftiges Material vor. Aus den Beobachtungen japanischer Forscher nach der Atombombenexplosion von Hiroshima muß aber geschlossen werden, daß die Beschäftigung in der Atomenergiewirtschaft berufsbedingte Keimschäden und damit Sterilität oder Infertilität zur Folge haben kann, wenn nicht besondere Vorsichtsmaßregeln getroffen werden. Die z. Z. vom amerikanischen National-Komitee für Strahlenschutz festgelegte Höchstgrenze für Atomarbeiter beträgt für eine Arbeitswoche drei Zehntel Röntgeneinheiten (Whipple). Da eine Gesamtdosis von 100—200 r pro Person die Mutationsrate in der Folgegeneration etwa verdoppelt, wird die Herabsetzung der zulässigen Strahlendosis auf ein Zehntel der bisherigen Dosis angestrebt.

Aus Erfahrungen mit Keimschädigungen bei Röntgenpersonal kann man schließen, daß bei Einwirkung von nur geringen Strahlenquantitäten über kurze Zeit, später wieder eine Regeneration mit voller Fortpflanzungsleistung erfolgen kann. Besonders die Beobachtungen von G. L. Moench (1931) über die morphologische und biologische Regeneration des Sperma nach vorangegangenen Strahlenschäden bei Vermeidung zu hoher Dosierung geben zu einer optimistischen Beurteilung Anlaß.

Von anderen Strahlenquellen wird dem elektrischen Lichtbogen bei der Arbeit mit Schweißapparaten eine Schädigung der Spermiogenese zugeschrieben. Diese Vermutung scheint aber nicht zu stimmen. Die ultravioletten und ultraroten Strahlen des elektrischen Lichtbogens haben keine keimschädigende Wirkung (W. Bader, Fr. Koelsch). Auch Holstein lehnt solche Einwirkungen entschieden ab. Im deutschen Schrifttum hat sich J. Grämer ausführlich mit Gesundheitsschädigungen beim Elektroschweißen beschäftigt (1942). Er fand Atemstörungen, Magenbeschwerden, gehäufte Nierenerkrankungen und vegetative Störungen mit neurotischer Verminderung der sexuellen Potenz, Veränderungen im Blutbild und bei Frauen Regeltempostörungen. Auch dieser Autor lehnt aber Schädigungen der Keimdrüsen als Berufskrankheit beim Elektroschweißen ab. Er befürwortet eine Beachtung der allgemeinen Arbeitshygiene mit gutem Strahlenschutz für das Auge und mit wirkungsvollen Lüftungseinrichtungen gegen Metalldämpfe, hält aber eine „bleihaltige Strahlenschutzkleidung" als prophylaktische Maßnahme zum besonderen Schutze der Keimdrüsen für diese Berufsgruppe für überflüssig.

Die Berufsschäden, welche durch chronische **gewerbliche Intoxikationen** zur Sterilität bei Mann und Frau führen können, setzen voraus, daß ein entsprechender Giftstoff lange genug auf den menschlichen Organismus einwirkt, so daß er allgemein gesundheitsschädigend ist. Wir wissen, daß von den Genußgiften Alkohol, Chloralhydrat, Kokain, Koffein, Codein, Morphium und Nikotin als Keimgifte in Frage kommen. Der Mißbrauch von Genußgiften stellt aber nur äußerst selten einen Berufsschaden dar. Deshalb sollen die Genußgifte als Sterilitätsursache in diesem Zusammenhang nicht besprochen werden, mit Ausnahme des Alkohols und des Nikotins, welche in Spritfabriken oder als Lösungs- und Verdünnungsmittel und bei Tabakarbeiterinnen und Tabakverkäuferinnen als Gewerbeschaden zur Sterilität und zur Infertilität führen können. Darauf komme ich später noch zurück. Zur Sterilität führende Industriegifte sind vor allem und wesentlich Blei, Quecksilber, Arsen, Schwefelkohlenstoff.

Bei etwa 50% der Bleivergifteten erlischt die Libido (Baader). Blei schädigt als Reduktionsmittel die Zellatmung. Die Wirkung von Blei auf die Substanz der männlichen Keimdrüse wird mit endarteriitischen Veränderungen, mit Verfettung der Kapillarendothelien und mit Bindegewebssklerosen erklärt.

Dadurch kommt es bei frischer Erkrankung zu schmerzhafter Hodenschwellung, später zur Hodenatrophie und zur Schrumpfung der Samenkanälchen. Blei hat eine besondere Affinität zu proliferierenden Zellen und damit eine spezifische reduzierende Wirkung auf Spermatogonien und Spermatozyten (Gilford).

Weibliche Arbeiterinnen, die mit Blei als Gewerbegift lange Zeit in Berührung kommen, zeigen Störungen des Sexualzyklus und Schädigungen der Ovula, welche ihre Befruchtungsfähigkeit verlieren. Untersuchungen von Baader in den Bleihütten von Sardinien, welche viele Frauen beschäftigen, ergaben 20% Sterilität bei verheirateten Frauen. In weiteren 20% wurden Fruchtschädigungen gefunden, welche auf chronische Bleiintoxikation zurückzuführen waren. Besonders hoch ist der Prozentsatz von Sterilität und Infertilität, wenn beide Eltern bleikrank sind. Nicht nur in Bleihütten, sondern auch in den Polierbetrieben, Schriftgießereien, Töpfereien mit Bleiglasuren, Stanniolverarbeitenden Industrien, Akkumulatorenfabriken, Kristallglasfabrikationen sind prophylaktische Schutzmaßnahmen zur Verhütung von Sterilität und Infertilität nötig.

Bleikranke neigen zum „Bleibasedow" mit Rückwirkung auf die Keimdrüsen. In fortgeschrittenen Fällen kommt es zur ausgesprochenen „Bleikachexie".

Quecksilber ist, ähnlich wie Blei, ein Zellgift, das aber weniger zu Potenzstörungen des Mannes und zur Sterilität, als zu Fruchtschädigungen und zu Infertilität führt. Es dehydratisiert die Zelle, führt zur Erweiterung der venösen Kapillaren und zur Verengerung der Arteriolen. Bei Frauen kommen Schilddrüsenstörungen und Verschiebungen des Zyklus zur Beobachtung. Die französische und die deutsche Literatur (Lewin, Baader) nennt hohe Zahlen von Abortus, Totgeburten und Verkümmerung der Kinder, also von Infertilität, bei der Belegschaft von Quecksilbergruben und in der Spiegelindustrie. Man erklärt dies mit Durchblutungsstörungen des intervillösen Raumes der Plazenta in der Schwangerschaft.

Arsen als Gewerbegift hat die Arsenkrankheit zur Folge. Sie tritt in zwei Formen, der gastrointestinalen und der nervösen, in Erscheinung. Beim nervösen Arsenismus treten Parästhesien auf, die geistigen Fähigkeiten lassen nach, es kommt zu Frigidität und Impotenz. Beim männlichen Geschlecht beobachtet man Hodendegeneration bis zu völliger Azoospermie (Kostitsch und Werbitzki), bei Frauen Ulzerationen an der Vulva auf Grund spezifischer Kutanschäden, so daß bei diesen eine Impotentia coeundi besteht.

Während Kohlenoxydvergiftungen durch Sauerstoffmangel den Verlust der Libido und die männliche Impotenz zur Folge haben und bei Frauen zu Genitalblutungen führen, haben Vergiftungen mit Schwefelkohlenstoff auf dem Wege über Ganglienzellen und Nebennierenrinde beim Manne Potenzstörungen und Hodendegeneration, in seltenen Fällen übersteigerte sexuelle Erregbarkeit, beim Weibe chronische Metritiden mit Blutungen, Amenorrhöe, Frigidität und Sterilität zur Folge. Bei schwangeren Frauen führen beide Gifte zu Fruchtschäden mit gehäuften Aborten und zu Mißbildungen.

Alkohol und Nikotin sollen, wie schon gesagt, hier nicht als Genußgifte, sondern als toxisch wirkende Gewerbegifte in entsprechenden Industriezweigen betrachtet werden. Chronische Alkoholeinwirkung bei Männern in Spritfabriken hat schwere Schädigungen der Spermiogenese bis zu völliger Azoospermie, Hodenatrophie und Potenzstörungen zur Folge. Da Spritarbeiter wahrscheinlich dem Alkoholkonsum per os nicht ganz abgeneigt sein werden, ist im Einzelfalle schwer zu sagen, wo das Genußgift aufhört und wo der Berufsschaden anfängt. Beobachtungen bei weiblichen Arbeiterinnen in Spritfabriken (Klein und Polotzki) sprechen von über 50% Frigidität und verminderter Konzeptionsfähigkeit. Die Nachkommenschaft von Alkoholikern ist oft körperlich und geistig minderwertig. Ebenso spielt das Nikotin bei Männern und Frauen, welche in der Tabakindustrie beschäftigt sind, eine beträchtliche Rolle als gewerbliches Keimgift. Nikotin wirkt auf Kapillargefäße, die Ganglien, die Schilddrüse und über diesen Weg auf andere endokrine Drüsen. Beide Geschlechter zeigen als Tabakschäden die gleichen Erscheinungen wie Männer und Frauen nach übermäßigem Zigarettenkonsum in Form von degenerativen Veränderungen an Hoden und Ovarien. Nikotin als Giftstoff kann eine hormonale und eine nervös-mechanische Sterilität (Spasmen) bewirken. Aus deutschen und russischen Tabakindustriegebieten liegen Untersuchungen über die Fertilität weiblicher Arbeitskräfte vor (Klein, Mgalobeli, Unbehaun). Sie ergaben:

1. Verspätung der Menarche,
2. Veränderungen des Menstruationszyklus,
3. hormonale, vorwiegend thyreogene Sterilität,
4. eine Verminderung der Libido in 70% der Fälle,
5. Vulvitiden, Kolpitiden, Metritiden, Adnexentzündungen in überdurchschnittlicher Zahl,
6. hohe Abortziffer und hohe Kleinkindsterblichkeit.

Auch beim Nikotin ist aber, wie beim Alkohol, der Abusus als Genußgift von der Berufsschädigung schwer zu trennen, da die Nikotinarbeiter und -arbeiterinnen meist ebenfalls stark zu rauchen pflegen. Der Einfluß des Nikotin auf die Schilddrüse im Sinne einer Hyperfunktion zeigt, daß auch auf diesem Wege eine Beeinflussung der Ovarialfunktion und damit der generativen Funktion bei der Frau zu berücksichtigen ist. Es handelt sich also bei Nikotinschäden oftmals um Kombinationsschäden.

Nur anhangsweise seien genannt: Phosgen, Benzol, Xylol und Stoffe der aromatischen Reihe, bei denen Potenzstörungen, Blutschädigungen (Methämoglobinbildung), profuse Genitalblutungen und sekundäre Anämien als Giftwirkung beschrieben sind. Sie können direkt oder indirekt als Berufsschäden zur Sterilität führen. Zur Frage der Potenzstörungen als chronischer Benzolschaden hat erst kürzlich F. Koelsch in der „Münchener Medizinischen Wochenschrift" Stellung genommen ([1956], 18, S. 660).

Daß auch zur Sterilität führende **Geschlechtskrankheiten,** wie Gonorrhöe, Lymphogranuloma inguinale und Lues, Berufsschäden darstellen können, wurde eingangs schon erwähnt. Gefährdet sind Ärzte, Zahnärzte, Hebammen, Heil- und Pflegepersonal einschließlich des Hilfspersonals, wie Wäscherinnen auf Stationen für Geschlechtskrankheiten. Nach Finger kann man als „berufliche und gewerbliche Geschlechtskrankheiten nur jene bezeichnen, die durch Umstände und Hantierungen übertragen werden, welche durch Ausübung des Berufes oder Gewerbes bedingt sind". Die Übertragung der Infektionen erfolgt extragenital, wobei der Nachweis der zeitlichen und örtlichen Bedingungen sehr wichtig ist. Die Folgen für die Fertilität der betroffenen Personen sind die gleichen wie bei den außerhalb eines Berufes erworbenen Geschlechtskrankheiten. Im Gegensatz zu den gewerblichen Intoxikationen stehen bei den Geschlechtskrankheiten als Berufsschäden weniger degenerative Prozesse an den Keimdrüsen, als Aszensionen mit entzündlichen Verschlüssen der Keimtransportwege bei Mann und Frau im Vordergrund. Die Lues als Allgemeininfekt mit diaplazentarer Infektion der Nachkommenschaft nimmt dabei eine Sonderstellung ein, welche außerhalb des Begriffes der Sterilität oder Infertilität liegt. Die Beziehungen zwischen Geschlechtskrankheiten und Beruf sind weniger ein berufspathologisches, als vielmehr ein soziologisches Problem.

Überblicken wir somit die vielseitigen Ursachen für eine durch Berufsschäden hervorgerufene Unfruchtbarkeit bei Männern und Frauen, so kommen wir zu dem im Mittelpunkt meiner Ausführungen stehenden Problem einer wirksamen **Prophylaxe.** Es wäre natürlich leicht, zu sagen, daß eingetretene Berufsschäden am besten durch Wechseln des Berufes zu beseitigen sind. Der Beruf ernährt aber die Menschen, und jeder Beruf, der wirtschaftliche Erträgnisse abwirft, verlangt eine Ausbildung und eine Vorbereitungszeit. Deshalb ist der Berufswechsel eine praktisch kaum durchführbare Form der Prophylaxe; und doch erfordert die Prophylaxe bei der heute in allen Ländern weitverbreiteten Berufstätigkeit der Frau ernsteste Aufmerksamkeit, denn die Frau ist ihrer natürlichen Bestim-

mung nach nicht für Erwerbsarbeit, sondern für das sehr viel höhere Ziel der Mutterschaft bestimmt. Deshalb liegt die Verhütung von Berufsschäden bei außerhäuslicher Lohnarbeit verheirateter Frauen in Industrie, Handel und Landwirtschaft im besonderen Interesse einer gesunden Fortpflanzung des Menschengeschlechtes und der menschlichen Gemeinschaft.

Jegliche Prophylaxe der durch Berufsschäden verursachten Sterilität beruht auf 3 Grundsätzen:

I. Durchdachte berufshygienische Schutzvorschriften;

II. Sauberkeit der Arbeitsräume, in welchen schädigende Noxen entstehen, mit gut funktionierenden mechanischen Einrichtungen;

III. Laufende ärztliche Kontrolle der berufsgefährdeten arbeitenden Menschen.

Die **berufshygienischen Schutzvorschriften** sind in allen Kulturländern von seiten der Gesundheitsbehörden erlassen worden. Sie sind außerordentlich verschieden, da sie ja weitgehend auch auf die klimatischen Verhältnisse und auf die allgemeinen Lebensbedingungen in dem betreffenden Land Rücksicht nehmen müssen. Grundsätzlich erstreckt sich der Inhalt aller Prophylaxevorschriften aber auf die Berufshygiene.

Zu den berufshygienischen Schutzeinrichtungen gehört ein oft zu überprüfender Strahlenschutz für alle Räume, in welchen mit Radium, radioaktiven Substanzen und Röntgenstrahlen für medizinische oder technische Zwecke gearbeitet wird. Gewerbliche Intoxikationen durch Blei, Quecksilber, Arsen, Kohlenoxyd, Schwefelkohlenstoff, Alkohol, Nikotin oder durch andere Schadstoffe lassen sich weitgehend vermeiden, wenn Absaugvorrichtungen verwendet werden, welche schädigende Dämpfe oder mit Giftstoffen beladenen Arbeitsstaub ständig absaugen. Reinlichkeit der Räume, Kleiderwechsel und Körperpflege vor und nach der Arbeit, Augenschutz- und Atemschutzgeräte und Schutzdiät sind vielerprobte wirksame Mittel, um allgemeine Berufsschäden auf ein Minimum herabzusetzen, vor allem aber Gefahren für die menschliche Fortpflanzung auszuschalten. Erfahrungsgemäß stumpft aber die Gewohnheit den Menschen ab. Deshalb ist auch die bestdurchdachte und bestfunktionierende Prophylaxe auf die Dauer wirkungslos, wenn sie nicht immer wieder durch Aufklärung interessant gemacht und durch ärztliche Überwachung gefährdeter Berufsgruppen kontrolliert wird.

Die **ärztliche Gesundheitsführung** ist die Grundlage aller prophylaktischen Medizin. Sie muß um so stärker systematisiert werden, je höher die Quote der zu erwartenden Berufsgefährdung liegt. Dazu gehören ärztliche Einstellungsuntersuchungen, um für jede durch Berufsschäden etwa gefährdete Person eine Grundlage über den Gesundheitszustand zu haben. Menschen mit Hautschäden oder Nierenkrankheiten oder mit nervösen Störungen müssen z. B. von Arbeiten mit Quecksilber oder mit Blei ausgeschlossen werden. Regelmäßige ärztliche Blutbildkontrollen gehören zu den prophylaktischen Maßnahmen zur Verhütung von Strahlenschäden. Wiederholte ärztliche Aufklärung über die Gefahren von Arsen-Wasserstoffbildung nützt der Prophylaxe vor Arsenikkrankheit.

Die Frau ist durch Berufsschäden nicht nur mit Sterilität bedroht, sie muß, wenn sie schwanger wird, auch mit Fruchtschäden und allen Folgen einer gestörten Schwangerschaft rechnen. Deshalb sollen **für Frauen zusätzlich besondere Schutzvorschriften** eingeführt werden. Fr. Koelsch macht folgende Vorschläge:

a) Ersatz der Frauenarbeit durch Männerarbeit, soweit irgendwie vertretbar.

b) Wenn Frauenarbeit erforderlich, sollen unverheiratete oder kinderlos verheiratete Frauen gewählt werden.

c) Beschränkung der Arbeitszeit für verheiratete Frauen auf einen halben Tag.

d) Fernhaltung weiblicher Arbeiterinnen von allen ungeeigneten Arbeiten, besonders von Gefährdungen durch Unfall, Schwefel, Gift, Hitze usw.

e) Regelmäßige ärztliche Untersuchung der an bedenklichen Arbeitsplätzen beschäftigten Arbeiterinnen.

f) Beachtung von Schonzeiten für Schwangere und Wöchnerinnen.

g) Bestellung von Fabrikpflegerinnen.

h) Geeignete Maßnahmen der Säuglings- und Kleinkinderfürsorge.

In diesen Rahmen fügen sich auch zwanglos alle Maßnahmen zur systematischen ärztlichen Gesundheitsvorsorge in der Schwangerschaft (G. Döderlein), welche in vielen Ländern, wie bei uns in Deutschland, zum Gesetz geworden sind. Sie verhüten mit großer Sicherheit Gesundheitsschäden bei Mutter und Kind durch Geschlechtskrankheiten, die, wie schon ausgeführt wurde, ausnahmsweise auch als Berufskrankheiten in Erscheinung treten können. Die Zusammenarbeit des Gynäkologen und des Dermatologen hat die früher beträchtlichen Gefahren der Gonorrhöe und der Lues in der Schwangerschaft für Mutter und Kind durch prophylaktische Maßnahmen bereits auf ein Minimum herabgesetzt.

Die Prophylaxe der Berufsschäden ist heute schon weit vorangetrieben, weil wir die Ursachen und die Zusammenhänge kennen. Sie wird viele Berufskrankheiten ausschalten, viel menschliches Elend verhüten und speziell die durch Berufsschäden verursachte Sterilität und Infertilität fast ganz vermeiden lassen. Deshalb müssen wir Ärzte uns intensiv diesen Aufgaben widmen. DK 618.177 - 02 : 613.62

Summary: The part played by women in the professions is often useful and should not be rejected. Harm can be done only when the work overstrains the bodily and spiritual strength. Certain professions are known to be particularly damaging to the health and can lead to sterility and infertility in men and women. Irradiation can be harmful, also industrial poisons such as lead, mercury, arsenic, carbonic oxide, carbonic disulphide, alcohol, and nicotine, as well as phosgene, benzoline, xylol. In certain cases venereal disease can be considered as an occupational disease. All these occupational diseases can be prevented by prophylactic measures, which include industrial hygiene, protective devices, as well as medical health guidance.

Résumé: On ne doit pas condamner en principe l'exercice d'une profession rémunératrice chez la femme. La femme peut ainsi se rendre souvent utile et une telle charge ne devient véritablement nuisible que quand elle exige de la part de la femme un effort physique ou psychique qui dépasse ses forces. Certaines professions doivent être considérées comme particulièrement nuisibles pour la santé. Elles diminuent chez l'homme et chez la femme le pouvoir de procréation et peuvent être une cause de stérilité. Les lésions causées par les rayons X et les produits radioactifs, les empoisonnements professionnels tels que par le plomb, le mercure, l'arsenic, l'oxyde de carbone, l'acide sulfhydrique, l'alcool et la nicotine comme produits industriels, le phosgène, le benzol, le xylol et dans certaines professions les maladies vénériennes sont des lésions professionnelles qu'on peut en grande partie éviter par des mesures prophylactiques. On conseille comme base de la prophylaxie des mesures protectrices d'hygiène professionelle et des aménagements protecteurs ainsi qu'une surveillance médicale.

Anschr. d. Verf.: Jena, Univ.-Frauenklinik, Bachstr. 18.

Die Rolle des Krankenhauses in der sozialen Fürsorge

von Prof. Dr. med. *A. Hittmair*, Innsbruck

Zusammenfassung: Umschichtung bzw. Auseinanderlaufen des Volksvermögens und das Umsichgreifen des Wohlfahrtsstaates führen zur zunehmenden Überfüllung der öffentlichen Krankenanstalten. Das zwingt dazu, deren eigentlichen Zweck stärker zu betonen und die Kranken vom Standpunkt der sozialen Fürsorge aus einzuteilen in Krankenhaus- und nur Behandlungsbedürftige. Dazu kommen die reinen Pflegefälle, die Siechen und Unheilbaren. Für die pflegebedürftigen Kranken fehlen entsprechende Abteilungen bzw. Häuser. Diese Lücke in der sozialen Fürsorge ist die Ursache des Bettenmangels in den Krankenhäusern.

I.

In Österreich rühmt man sich des sozial besonders fortschrittlichen Staates. Dazu gehört, daß ein Großteil der Bevölkerung gegen Krankheit zwangsversichert ist. Dem Arbeitnehmer wird ein Teil seines Lohnes für die Sozialversicherung abgezogen, der Arbeitgeber muß seinerseits einen entsprechenden Anteil zuzahlen. Dafür verspricht der Versicherungsträger dem Versicherten vor allem freie ärztliche Behandlung und Medikamente (beides nach Auswahl des Versicherungsträgers) und noch vieles andere mehr. Da der ganze Apparat der Versicherungsträger mit seinen vielen Beamten, Angestellten, Verwaltungs- und Bürohäusern, Genesungsheimen, Ambulatorien usw. und die verschiedenen „Rücklagen" aus den Beiträgen der Arbeitnehmer und Arbeitgeber erhalten werden, sind die Leistungen der Versicherungsträger an den Kranken natürlich nur beschränkt. Die Kosten der Leistungen werden auf andere abgewälzt, z. B. auf die Ärzte, die Apotheker, welche „zu stark herabgesetzten Preisen" für die Kassen arbeiten müssen, oder — bei der Aufnahme eines Versicherten in ein Krankenhaus — auf die Allgemeinheit, denn die Versicherungsträger decken auch die leicht zu errechnenden Krankenhauskosten keineswegs voll. Der Zwangsversicherte aber erhebt auf Grund seiner Beitragsleistung den Anspruch auf unentgeltliche Heilung auch im Krankenhaus, d. h. er verlangt Aufnahme, Behandlung, Pflege und Verpflegung bis zu seiner Heilung als sein gutes und wohlerworbenes Recht. Er wird in Unkenntnis darüber gelassen, daß er zu einem Drittel und mehr der Allgemeinheit zur Last fällt.

II.

Das Krankenhaus hatte einmal die Aufgabe, jene, welche, sei es aus ärztlichen, therapeutischen, diätetischen oder pflegerischen Gründen nicht zu Hause behandelt werden konnten, aufzunehmen und zu versorgen. Die Kranken strebten meist selbst, möglichst rasch wieder in die häusliche Behandlung und Betreuung entlassen zu werden. Das entspricht auch den gesetzlichen Voraussetzungen, welche den Begriff krankenhaus-(behandlungs-)bedürftig kennen und hervorheben gegenüber dem Begriff behandlungsbedürftig oder gar nur pflegebedürftig. In das Krankenhaus, für das die Allgemeinheit aufzukommen hat, sollen nur wirklich spitalsbedürftige Kranke aufgenommen werden und sind zu entlassen, sobald sie von ihrem Arzt zu Hause weiterbehandelt werden können oder nur mehr der Pflege und Erholung bedürfen. Das Krankenhaus ist Heilstätte für solche, welche der dem praktischen Arzt oder Facharzt nicht zur Verfügung stehenden diagnostischen oder therapeutischen Methoden bedürfen.

III.

Zwischen der Aufgabe des Krankenhauses und dem, was der Zwangsversicherte vom Krankenhaus fordert, besteht ein krasses Mißverhältnis. Der Kranke hat heute sehr häufig keine Verwandten oder keine Familiengemeinschaft mehr, welche bereit wären, seine Pflege während der Krankheit zu übernehmen. Die frühere Familiengemeinschaft ist bis in die innersten Wurzeln aufgelöst. Mann und Frau gehen in die Arbeit, ebenso die Kinder, und sie würden es als unerhörte Zumutung empfinden, wollte man ihnen etwa vorschlagen, einen Urlaub auf die Pflege eines erkrankten Familienmitgliedes zu verwenden. Ja, häufig werden sogar Kranke unter irgendeiner Vorwandsdiagnose in das Spital eingewiesen, damit die Familienangehörigen eine Urlaubsreise unternehmen können. Im vergangenen Winter war es häufig die Kälte, welche den eigentlichen Grund zur Krankenhauseinweisung bildete. Die Familienmitglieder gehen am Morgen fort und kommen am Abend wieder; man müßte für den Kranken auch tagsüber die Wohnung heizen bzw. heizen lassen. Das aber zahlt die Krankenkasse nicht, wohl aber zahlt sie für das warme Krankenhaus. Überdies gibt es tatsächlich sehr viele alleinstehende Personen, viel mehr als früher, welche in ihrer Krankheit selbst heizen, kochen, aufräumen usw. sollen. So streben alle irgendwie Pflegebedürftigen in das Spital. Die Folge ist die bekannte Überfüllung der Krankenhäuser.

Bis zu einem Drittel machen die aus sozialer Indikation Eingewiesenen im Krankenhaus aus.

IV.

Es wäre dagegen nichts zu sagen, wenn dadurch nicht Kranken, die im gesetzlichen Sinn des Wortes spitalsbedürftig sind, die Möglichkeit genommen oder hinausgeschoben würde, die für sie notwendige Krankenhausbehandlung zu erhalten. Überdies wird dadurch das Volksvermögen zugunsten der Krankenversicherungsträger überbelastet. Ein Gutteil der Schuld daran trifft die Ärzte, welche Einweisungen aus sozialer Indikation durch Angabe falscher Diagnosen zu erreichen suchen oder solche Kranke möglichst in den späten Abend- oder gar Nachtstunden mit dem Krankenwagen in das Spital einliefern lassen. Wir wissen es selbst sehr gut, wie schwer es oft fällt, ja wie es unmöglich sein kann, eine „Krankenaufnahme wegen mangelnder Pflege" zu verweigern. Es soll nichts gesagt sein gegen das gute Herz, das ein Arzt für seine Kranken haben muß, das darf aber nur nicht so weit gehen (dies möge man doch bedenken), daß andere Kranke dadurch zurückstehen müssen und allenfalls Schaden erleiden. Es darf das gute Herz des Arztes auch nicht Vorwand sein für Gefälligkeitseinweisungen oder gar zur Ausrede werden für die Befreiung von einem Crux medicorum. Das und nichts anderes ist es, wenn etwa der medizinischen Abteilung eine Patientin wegen Herzanfällen (Infarktverdacht) eingeliefert wird, die keinerlei Zeichen für diese Diagnose bietet, aber voll Metastasen nach einem Rotter ist, oder eine primär chronische Arthritis, wegen Pneumonie, von der weder subjektiv noch objektiv eine Spur gefunden werden kann. Auf der chirurgischen Abteilung ist das akute Abdomen als Einweisungsvorwand beliebt: Bauchschmerzen kompliziert mit einem ungeheizten Zimmer; und da, senectus ipse morbus, stimmt die Einweisungsdiagnose: drohende „Herzinsuffizienz", sogar meistens, und dann liegen in einem Sechsbettzimmer fast 500 Jahre selig vereint. Die junge Mutter mit einer Schwangerschaftstoxikose und Ikterus soll aber zu Hause und schließlich auf einem Notbett warten, bis Freund Hein den ihr zukommenden Platz unter den Greisinnen frei macht.

V.

Hier ist eine Lücke auszufüllen. Wir haben Krankenhäuser und Erholungsheime, wir haben auch Siechenhäuser und Altersheime, wenn auch in keineswegs für die heutigen Verhältnisse ausreichendem Maße. Was fehlt und was nach der heutigen Lage dringend erforderlich ist, das sind Pflegeabteilungen an den Krankenhäusern für solche Kranke, welche nicht mehr spitalsbedürftig, wohl aber noch behandlungs- und pflegebedürftig sind. Die Lücke kann durch die Vergrößerung der Krankenabteilungen nicht geschlossen werden. Es hat sich erwiesen, daß jedes Krankenhaus, und sei es auch noch so groß, innerhalb der kürzesten Zeit überfüllt ist. Wo ein Bett, da findet sich rasch der Anwärter darauf. Der Krankenhauspatient aber kostet der Allgemeinheit bekanntlich viel Geld. Außerdem werden die Abteilungen so groß, daß sie ein Chefarzt nicht mehr überblicken kann. Der ärztliche Leiter wird seiner eigent-

lichen Bestimmung entzogen und zum Verwaltungsbeamten. Seine ärztlichen Aufgaben sind auf so und so viele Oberärzte aufgeteilt. Die Ärzte können sich mit den einzelnen Kranken nicht mehr genügend befassen, die persönliche Beziehung zwischen Arzt und Kranken geht verloren, dasselbe gilt vom Pflegepersonal und seiner wesentlichen Aufgabe: der Krankenbeobachtung. Dazu kommt, daß sich der Mangel an ärztlichem und Pflegepersonal immer stärker auswirken wird. Die Zahl der Medizinstudenten ist in Österreich bereits so gering, daß für die Landkrankenhäuser ein ärztlicher Nachwuchs kaum mehr zu finden ist. Pflegeabteilungen, den Krankenanstalten angeschlossen, würden weniger ärztliches und Pflegepersonal bedürfen, ihre Führung läßt sich ökonomisch, d. h. billig gestalten, die Krankenhäuser würden sowohl was ihre eigentliche Aufgabe anlangt, als auch finanziell wesentlich entlastet, die Krankenkassen kaum mehrbelastet.

VI.

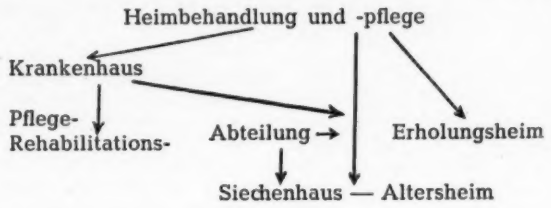
Diese Entlastung würde es den Krankenhäusern überdies ermöglichen, sich mit einem Problem zu beschäftigen, das heute im Blickpunkt des Interesses steht, mit der Rehabilitation. Die Wiedereinführung vor allem chronisch Kranker und Versehrter in die Arbeitsgemeinschaft ist eine Angelegenheit von nicht nur ärztlicher, sondern auch hoher volkswirtschaftlicher Bedeutung. Zum Rehabilitieren gehört eine Arbeitsgemeinschaft. Rehabilitieren kann nicht der einzelne Arzt. Die Rehabilitation muß ferner bereits mit der Krankenhausbehandlung beginnen, nicht erst beim Sozialrentner, da ist es zu spät. Wer seine Rente hat, ist bestrebt, sie zu erhalten und sie mit der Zeit zu vermehren. Er fühlt sich sozusagen als Staatsangestellter, mit leider nicht automatischer Gehaltsvorrückung. Wie soll aber ein stets überfülltes Krankenhaus Rehabilitation betreiben können? Wir beginnen damit bereits in den Abteilungen und setzen unsere diesbezüglichen Bemühungen ambulant in der Abteilung für physikalische Therapie fort. Aber wir empfinden sehr schmerzlich die Lücke, die fehlende Brücke zwischen Krankenbett und ambulanter Behandlung. Die Pflegeanstalten müßten auch die Rehabilitationsabteilungen bzw. Rehabilitationskranke beherbergen. Dies würde die Rehabilitationsabteilung und damit die Pflegeabteilungen sogar rentabel machen. Die Versicherungsträger stellten uns folgende Rechnung auf: Wenn es nur gelänge, 1000 Minimalrentner in den Arbeitsprozeß voll einzubeziehen, würde dies eine Ersparung von jährlich mindestens 10 Millionen Schillingen bedeuten. Was könnte die Rentabilität von Pflege- und Rehabilitationsabteilungen in den Krankenhäusern besser demonstrieren als diese trockenen Zahlen?

VII.

Diese Ausführungen dürfen nicht abgeschlossen werden, ohne der Bestrebungen des Roten Kreuzes und der Karitasverbände dankbar zu gedenken, welche sich bemühen, in die aufgezeigte Bresche zu springen. Hauskrankenpflege und Haushaltshilfe, in der Rehabilitation die Fürsorgerinnen bzw. Socialworker leisten Vorbildliches; sie können aber in ihrer geringen Zahl bei der heutigen sozialen Lage niemals eine Pflegeanstalt ersetzen, weil die soziale Umschichtung zu große Massen der Bevölkerung erfaßt hat. Rotes Kreuz und Karitas wären ja auf dem einzig richtigen Weg. Sie können im Krankheitsfall die Familiengemeinschaft aufrechterhalten. Sie können es aber nur dort, wo eine solche Gemeinschaft noch besteht. Das beschränkt ihren Einsatz auf jene Fälle, wo es einer „Familie" zu helfen gilt. Bei jenen, welche wohl eine Wohnstätte oder sogar eine Wohnung, aber kein Heim haben und es gar nicht wollen, ist die karitative Arbeit fehl am Platze. Da muß die Allgemeinheit, muß die Pflegeanstalt herhalten, sozusagen die Zwangskaritas für die Zwangsversicherten. Allerdings muß man auch diesen Staatsbürgern einmal klarmachen, daß der Staat nichts Unpersönliches, sondern die Gesamtheit aller seiner Bürger ist. Was man also vom Staat und seinen Einrichtungen verlangt, das fordert man von sich selbst und seinen Mitbürgern.

VIII.

Die ärztliche Versorgung bettlägeriger Kranker läßt sich unter den heutigen Verhältnisse in folgender Weise anordnen:



Aus diesem Schema geht deutlich hervor die Wichtigkeit der Pflege- und Rehabilitationsabteilung.

Die teuer arbeitenden Krankenhäuser können diese aus der Zeit geborenen Aufgaben nicht übernehmen. Die Folge ist eine Überfüllung der Krankenhäuser und eine Verschlechterung der Behandlungs- und Pflegemöglichkeiten, des weiteren eine Verteuerung der Krankheiten. Pflege- und Rehabilitationsabteilungen würden mehr als den notwendigen Ausgleich bringen, indem sie die Krankenhausaufenthaltszeiten abkürzen und die Rückführung z. T. sogar erst ermöglichen. Dies ist ein auch zahlenmäßig in runden Summen ausdrückbarer Ersparungsgewinn. DK 362.1

Summary: Revolutionary changes in social conditions and the steady increase of public welfare lead to an overflowing of state hospitals. This makes necessary the emphasizing of their intrinsic purpose and, therefore, the classification of patients into real hospital cases for urgent treatment and those which need only care and nursing, such as invalids and incurables. Special departments or hospitals are required for these patients, who need care and nursing. This deficiency in public welfare is responsible for the shortage of hospital beds.

Résumé: La transformation des fortunes, la nouvelle répartition des richesses, les interventions et immixtions de plus en plus fréquentes de l'Etat et des services sociaux provoquent un encombrement de plus en plus considérable dans les hôpitaux et autres cliniques publiques. Ce fait rend nécessaire d'établir et de définir la véritable fonction des hôpitaux et de diviser les malades qui relèvent des services sociaux en malades dont l'état nécessite une hospitalisation et ceux qui peuvent être traités ambulatoirement. Viennent encore s'y ajouter ceux dont l'état ne nécessite que des soins infirmiers, les infirmes et les malades inguérissables. Il manque des services ou des maisons appropriés pour ceux qui ne doivent avoir que des soins. Cette lacune dans les services sociaux est la cause du manque de lits dans les hôpitaux.

Anschr. d. Verf.: Innsbruck, Med. Univ.-Klinik.

Wiederherstellung (Rehabilitation) in den Vereinigten Staaten

von *Howard A. Rusk*, M. D., Professor und Vorstand der Abteilung für physikalische Medizin und Wiederherstellung an der Universität New York, Bellevue Medical Center, und Präsident der Internationalen Gesellschaft für Krüppelfürsorge

Zusammenfassung: Mit Fortschreiten der Zivilisation und zunehmender Überalterung sowie durch partielle, lebensverlängernde Therapie- und Pflege-Erfolge früher schnell tödlich verlaufener Krankheiten ist ein steter Anstieg von Krüppeln und Invaliden zu erwarten, denen durch Wiederherstellung (Rehabilitation) im Rahmen verantwortungsbewußter ärztlicher Behandlung die Möglichkeit zu schaffen ist, einen verbliebenen Restschaden auf ein Minimum zu reduzieren, sich sozial und wirtschaftlich einzuordnen und ihre täglichen Bedürfnisse unabhängig von fremder Hilfe zu besorgen. Die Geschädigten müssen eingehend methodisch gelehrt werden, mit dem zu leben und zu arbeiten, was ihnen verblieben ist. Durch eine sinnvolle Wiederherstellung, die nur in wenigen Krankenhäusern in dem nötigen Umfange als Bestandteil der ärztlichen Behandlung gewährt wird, könnten viele durch chronisch Kranke belegte Betten frei und an Sozialkosten eingespart werden. In den USA nehmen eigene Rehabilitationsabteilungen im Krankenhaus diese Aufgaben wahr, ferner stehen bedeutende staatliche Geldmittel zur Verfügung. Dadurch hat sich bereits jeder in das Rehabilitationsprogramm investierte Dollar mit 1000% verzinst. Auch auf die Wichtigkeit staatlicher Propaganda zur Einstellung Geschädigter, die sich überraschenderweise nach den großen Vergleichsuntersuchungen während des Krieges sehr günstig ausgewirkt hat, wird hingewiesen.

Die Hebung der menschlichen Gesundheit in den zivilisierten Weltteilen seit 1900 stellt eine der Großtaten der letzten Jahrhunderthälfte dar. Obwohl noch einige Länder der Erde dringliche Probleme bezüglich übertragbarer Krankheiten aufweisen und die Lebenserwartung von Volk zu Volk variiert, so läuft doch die Entwicklung bei allen Völkern auf eine starke Erhöhung der Lebenserwartung hinaus mit dem Erfolg, daß auf der ganzen Welt eine überalterte Bevölkerung entsteht. Das Problem Nr. 1 der Medizin ist in den Kulturländern nicht mehr die akute übertragbare Krankheit, die ihr Opfer mit dramatischer Geschwindigkeit fordert, sondert der langsame, heimtückische Verlauf chronischer Leiden und die Körperbehinderung, die diese zur Folge haben.

Da es der Medizin bei vielen chronischen Krankheiten an kausalen Behandlungsmöglichkeiten fehlt, muß sie die Wiederherstellung einsetzen, um den von Körperschäden Betroffenen zu lehren, so erfolgreich wie möglich zu leben und zu arbeiten. Bis die medizinische Wissenschaft die spezifische Antwort auf die Probleme der Herz- und Kreislaufkrankheiten, des Rheumatismus und der Arthritiden, der angeborenen zerebralen und der infektiösen Kinderlähmung, der multiplen Sklerose und der anderen verkrüppelnden Krankheiten gefunden hat, müssen wir die Technik der mechanischen Wiederherstellung, der Psychologie, der sozialen Betreuung, der Berufsberatung und spezieller medizinischer Grenzgebiete ausnützen, um den Invaliden ein Leben in den Grenzen ihrer Körperbehinderung, aber mit voller Ausschöpfung ihrer Fähigkeiten zu lehren.

Die Ärzte haben darin eine eigene Aufgabe zu sehen und sie tragen eine besondere Verantwortung an diesem Problem, denn es ist eines jener Probleme, die wir uns selbst durch Insulin, Leberextrakte, Vitamine, neue Operationsmethoden, Sulfonamide, Antibiotika, Cortison und all die übrigen Mittel geschaffen haben, die die ärztliche Behandlung zu dem machen, was sie heute ist.

Vor 2000 Jahren betrug das durchschnittliche Lebensalter 25 Jahre, während der Jahrhundertwende waren es 49 Jahre. Heute erreicht es in den nordeuropäischen Staaten, Großbritannien, Australien, Neuseeland, Kanada und in den USA die sagenhafte Zahl von 70 Jahren. Es ist nur eine Frage der Zeit, bis eine ähnliche Erhöhung der Lebenserwartung in den übrigen Teilen der Welt erreicht wird. Heute existieren mehr als 28 Millionen Amerikaner, die an chronischen Krankheiten und an Körperbehinderung leiden.

So erstaunlich es auch sein mag, wir können noch einen weiteren Anstieg in Zukunft erwarten, denn mit dem Älterwerden der Bevölkerung nehmen auch die Häufigkeit chronischer Krankheiten und die Anzahl der durch sie entstandenen Krüppel entsprechend zu.

Die Verantwortung des Arztes

Bis vor einigen Jahren betrachtete die überwiegende Mehrheit der Ärzteschaft die Wiederherstellung als ein von der Medizin abseitsstehendes Betätigungsfeld, das etwas mit sozialer Fürsorge und Berufsausbildung zu tun hätte, das aber die medizinische Wissenschaft kaum anginge und von der diese nur wenig Anregungen empfangen könne. Heute ist man daran, diese Einstellung zu revidieren. Wenngleich es noch viele Ärzte gibt, die mit dem Zweck und den Methoden der Wiederherstellung unvertraut sind, so beginnt doch die Medizin mehr und mehr einzusehen, daß die ärztliche Behandlung solange nicht als abgeschlossen gelten kann, bis nicht der Patient mit einem Restschaden gelehrt wurde, „mit dem zu leben und zu arbeiten, was ihm verblieben ist".

Abb. 1: In der Kinderturnhalle werden ambulant Übungen durchgeführt. Auf dem Tisch im Hintergrund wird eine medikomechanische Therapie gegeben

Abb. 2: Eine Werkstätte mit Arbeitstherapie zur funktionellen und vorberuflichen Schulung

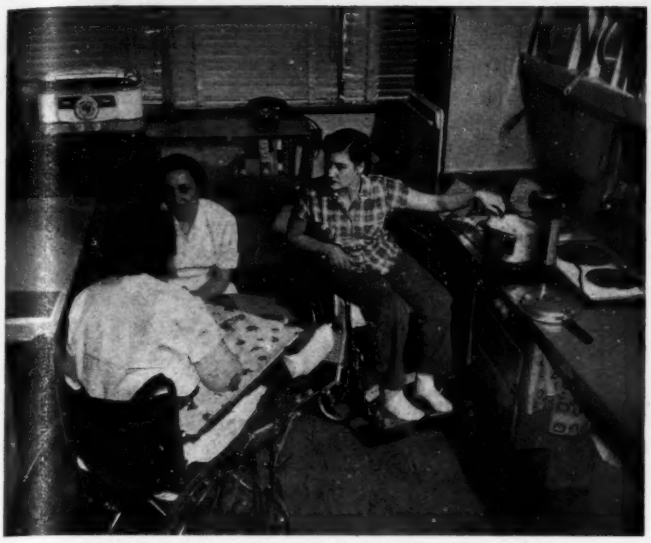


Abb. 3: Die hauswirtschaftliche Abteilung lehrt die Patienten ihre Küchenarbeiten in Fahrstühlen zu verrichten

Abb. 4: Ein Unterarmamputierter wird für die Berufswahl getestet

Mit Ausnahme weniger Einzelfälle muß die körperbeschädigte Person wieder geschult werden, zu gehen und zu reisen, für ihre täglichen Bedürfnisse zu sorgen, übliche Verkehrsmittel zu benützen, gewöhnliche Toiletten zu gebrauchen, ihre eigenen prothetischen Hilfsmittel anzulegen und zu entfernen und sich mündlich oder schriftlich verständlich zu machen. Dies sind so einfache Dinge, daß sie häufig übersehen werden und doch hängt von ihnen der persönliche, berufliche und gesellschaftliche Erfolg des Invaliden ab.

Die Handhabung der Wiederherstellung für den Praktiker und für jeden anderen Arzt beginnt mit dem Glauben an die grundlegende Forderung, daß die Verantwortung des Arztes nicht mit dem Überstehen der akuten Krankheit oder nach Abschluß des chirurgischen Eingriffes endet. Sie hört vielmehr erst dann auf, wenn das einzelne Individuum wieder mit dem zu leben und zu arbeiten gelehrt wurde, was ihm verblieben ist. Diese grundlegende Konzeption über die ärztliche Verantwortung kann nur in die Tat umgesetzt werden, wenn die Wiederherstellung als integrierender Bestandteil der ärztlichen Betreuung betrachtet wird. Jedes Verfahren und alle Wiederherstellungsbemühungen sind nur bei zweckentsprechender ärztlicher Allgemeinbehandlung, von der sie einen Teil darstellen, sinnvoll. Diagnose und Prognose müssen exakt sein, denn davon werden Ausmaß und Charakter der Umschulung bestimmt.

Wiederherstellung im Krankenhaus

Obwohl einige besondere Wiederherstellungsprogramme in verschiedenen Teilen der Welt demonstriert haben, daß die Wiederherstellung bis zum Zustand der Selbstversorgung und sogar bis zur Voll- oder Teilbeschäftigung für viele chronisch Kranke möglich ist, die lange Zeit hospitalisiert waren, erhalten nur Patienten weniger Krankenhäuser eine umfassende Nachbehandlung zur Wiederherstellung. Die Krankenhäuser klagen, die chronisch Kranken seien für ihre Überfüllung verantwortlich, doch nur wenige von ihnen bieten die dritte Phase der ärztlichen Betreuung, die für viele dieser Patienten eine Krankenhausentlassung ermöglichen würde.

Physikalische Therapie und Wiederherstellung sind in den Krankenhäusern als Serviceabteilungen organisiert und stehen in ähnlicher Verbindung mit anderen Stationen, wie die Röntgenabteilung oder die Laboratorien. Im Bellevue-Hospital beispielsweise stellt der Wiederherstellungsdienst den anderen größeren Abteilungen, wie der Orthopädie, der Pädiatrie, der Chirurgie und Neurologie Konsiliarii zur Verfügung. Seine Ärzte machen regelmäßig Visiten mit den leitenden Ärzten und den Assistenten der anderen Stationen. Die Angehörigen der Wiederherstellungsabteilung sehen z. B. konsiliariter einen Patienten vor Amputation seines Beines und klären ihn auf, was er zu erwarten hat, warum er seinen

Abb. 5: Ein quadroplegischer Poliomyelitispatient lernt sich vom Bett in den Rollstuhl zu bewegen

Abb. 6: Eine Klasse bei Krückenübungen zur Vorbereitung auf das Gehen mit Krücken

Stumpf nicht auf einem Kissen liegen lassen kann und weshalb er in Bauchlage verbleiben muß. Die ärztliche Verantwortung während der Periode aktiver Behandlung liegt natürlich bei der ursprünglichen Abteilung. Sobald aber die Fäden entfernt sind, wird der Patient zu einer Wiederherstellungsstation verlegt. Sodann trägt der Wiederherstellungsdienst die Hauptverantwortung für dessen Versorgung, er paßt ihm die Prothesen an und unterrichtet ihn in deren Gebrauch. Die Rollen sind nun vertauscht, der chirurgische Dienst erhält nun Konsultationscharakter.

Abb. 7: Ein Patient mit einer traumatischen Rückenmarksverletzung lernt mit einer langen und einer kurzen Beinstütze das Treppensteigen

Vor der tatsächlichen Verlegung des Patienten zu einer Wiederherstellungsstation besucht er eine der halbwöchentlich abgehaltenen Sprechstunden des Rehabilitationsdienstes, in der sein Problem analysiert und von allen Mitgliedern desselben, von Heilgymnasten, Arbeitstherapeuten, Schwestern, Berufsberatern, Sprachlehrern, Fürsorgern und Psychologen ebenso wie von den Ärzten der Abteilung diskutiert wird. Die Entscheidung über die Zweckmäßigkeit der Verlegung zur Wiederherstellung wird dann auf Grund der vorhandenen Möglichkeiten getroffen, die dem Patienten zu seiner allgemeinen körperlichen und seelischen Wiedergesundung und zu seiner sozialen und beruflichen Wiederherstellung offenstehen.

Staatsprogramme

Eine große Wohltat für alle Aspekte der Wiederherstellung in den USA ist das Gesetz zur beruflichen Wiederherstellung von 1954. Seit 1920 arbeiten Bundesregierung und die Staaten zusammen an der Schaffung beruflicher Wiederherstellungseinrichtungen für Personen, die wieder arbeitsfähig gemacht werden können. Obwohl Studien wiederholt gezeigt haben, daß der Staat durch Einkommensteuer allein das Zehnfache zurückbekommt für jeden Dollar, den er in dieses Unternehmen steckt, so sind dennoch nur etwa 60 000 Personen pro Jahr durch das Rehabilitierungsprogramm wieder in den Arbeitsprozeß eingegliedert worden.

Durch großzügig erweiterte Unterstützung auf Bundes- und Staatsebene wird das neue Gesetz diese Zahl auf Grund ihres bisherigen tatsächlichen Anstieges bis 1959 auf 200 000 heranwachsen lassen. Besonders wesentlich ist die Tatsache, daß es nicht nur erhöhte Geldmittel zur Leitung dieses Dienstes, sondern auch zum Ausbau der Einrichtungen und für den Nachwuchs geschulter Fachkräfte bereitstellt.

Gegenüber einer kleinen Handvoll derartiger Einrichtungen vor dem 2. Weltkrieg ist die Zahl der Wiederherstellungszentren in den USA nun über gut 100 angewachsen und immer mehr Krankenhäuser machen die Wiederherstellung zu einem integrierenden Bestandteil ihres klinischen Betriebes. Es erfolgte auch eine dringend notwendige Vermehrung geschlossener Arbeitsstätten für jene Personen, die so schwer körperlich, seelisch, geistig oder gesellschaftlich behindert sind, daß sie keine dauernde Anstellung in der freien Wirtschaft mehr finden können.

Einstellung Körperbeschädigter

Parallel mit den zunehmenden Pogrammen zur medizinischen und beruflichen Vorbereitung Beschädigter auf eine Anstellung zeichnete sich auch ein langsamer, aber deutlicher Wandel der Arbeitgebereinstellung hinsichtlich der Beschäftigung beschädigter Arbeiter ab. Vor dem 2. Weltkrieg beschäftigten zwar einige Industrieverbände, so die International Business Machines die General Motors, die Ford Comp. und Caterpillar Traktor-Werke traditionsgemäß körperbehinderte Arbeiter mit Erfolg, jedoch erst durch den kriegsbedingten Mangel an Arbeitskräften wurden solche in größerer Menge eingestellt.

Unglücklicherweise mußten viele dieser Körperbeschädigten bei Absinken der militärischen Produktion am Kriegsende erkennen, daß sie zuletzt eingestellt und zuerst wieder entlassen wurden. Doch eine Anzahl von Konzernen fand heraus, daß dieses erste großangelegte Unternehmen zur Beschäftigung Schwerbeschädigter bemerkenswert günstig verlief. Diese Konzerne nahmen dann die Anstellung Körperbeschädigter in ihre allgemeine Personalpolitik auf. Während des Krieges war es auch erstmals möglich, an einem größeren Kollektiv umfassende Vergleichsstudien zwischen der Leistung körperbehinderter Arbeiter und ihrer Arbeitskollegen anzustellen. Diese Untersuchungen zeigten die körperbeschädigten Arbeitnehmer, zweckmäßig eingesetzt, ihren Arbeitskollegen ebenbürtig oder sogar besser hinsichtlich Produktivität, Verläßlichkeit und Arbeitsleistung bzw. Arbeitsausfall.

Um mehr Arbeitgebern verständlich zu machen, daß die Einstellung Körperbeschädigter ein gutes Geschäft ist, hat die Bundesregierung 1945 ein „Komitee des Präsidenten für die Einstellung Körperbehinderter" ins Leben gerufen. Obwohl ursprünglich hauptsächlich als Gruppe zur Veranstaltung einer jährlichen nationalen Propagandawoche zur Wiederbeschäftigung Körperbehinderter gedacht, ist dieses Programm nun auf Staats- und Gemeindeebene organisiert und zu einer ganzjährigen Einrichtung geworden, die den Arbeitgebern, den Arbeitnehmerorganisationen und den Gemeindeverbänden das Prinzip klarmachen, daß „Fähigkeit, nicht Unfähigkeit zähle".

Wiederherstellungsfürsorge zu gewähren und dann die richtige Arbeit für das geschädigte Individuum zu finden, ist in den Vereinigten Staaten immer noch nicht leicht. Für Körperbehinderte ist derzeit in den Vereinigten Staaten die Aussicht auf ein produktives, menschenwürdiges Leben mit Selbstachtung günstiger als je zuvor. DK 362.4 (73)

Übersetzt von: Dr. med. G. Fruhmann, Landshut, Städt. Krankenanstalten.

Summary: A steady increase in disabled persons and invalids is the result of the progress of civilization and of life prolonging therapy. The aim of rehabilitation is to help such people to take their place in the social and economic life, and to reduce any damage to a minimum that they may be able to earn their living without the help of others.

The injured persons must be methodically instructed and taught to work and live, and to make the best of what remains to them. A well thought out rehabilitation programme as part of the medical treatment is obtainable in few hospitals. Many beds could be kept free, which are otherwise occupied by chronic patients, and thereby much public expenditure could be saved. In the U.S.A. special rehabilitation departments in hospitals take care of this work and considerable government funds are available. Every dollar so far invested

in the rehabilitation programme has paid 1000% interest. The necessity for government propaganda aimed towards the employment of disabled persons is pointed out.

Résumé: On doit s'attendre à une augmentation progressive du nombre des infirmes et des invalides à cause des progrès de la civilisation et du prolongement de la vie ainsi que par les traitements partiels et palliatifs augmentant la durée de vie et la réussite dans le traitement de maladies qui évoluaient autrefois rapidement vers la mort. On doit donc essayer dans la mesure du possible de réduire les lésions au minimum, pour que les impotents puissents être réintégrés dans la vie ordinaire, pouvant se passer de l'aide d'étranger et n'étaint plus à la charge de la société. On doit apprendre aux infirmes d'une façon méthodique à vivre et à traivailler avec les forces qui leur restent. Par un rétablissement intelligent, qu'on ne trouve suffisamment bien développé que dans peu d'hôpitaux et qui doit faire partie intégrale du traitement médical, on a pu libérer beaucoup de lits qui étaient occupés par ces malades et épargner ainsi des frais considérables. Aux Etats-Unis il y a dans les hôpitaux des services spéciaux de réhabilitation qui s'occupent de cette tâche et ils reçoivent des subsides importants de l'état. Chaque dollar utilisé pour ce programme a ainsi rapporté du 1000%. On attire l'attention sur l'importance de la propagande de l'état pour la réhabilitation des mutilés, dont les résultats se sont révélés excellents comme des examens comparatifs effectués durant la guerre l'ont démontré.

Anschr. d. Verf.: New York, N. Y., The New York Times, Times Square.

Medizinische Fortbildung im Englischen Königreich

von Prof. *Sir F. Fraser*, London

Zusammenfassung: Es wird ein Überblick gegeben über den Ausbildungsgang, der in England für praktische Ärzte, beratende und Spezialärzte, für Lehr- und Forschungslaufbahn und Tätigkeit im öffentlichen Gesundheitsdienst vorgeschrieben ist. Außerdem werden die Möglichkeiten der ärztlichen Fortbildung besprochen.

Approbierte Mediziner der Universitäten des Englischen Königreiches müssen ein Jahr nach dem Staatsexamen als **„House Officer"** in dazu anerkannten Krankenhäusern arbeiten, und zwar je 6 Monate in interner Medizin und in allgemeiner Chirurgie oder 6 Monate in Geburtshilfe an Stelle eines der beiden Fächer. Erst dann werden sie als praktische Ärzte zugelassen (Register of medical practitioners). Nach der Zulassung müssen zwei Jahre Wehrpflicht abgeleistet werden, außer wenn sie dieser schon vor Beginn ihres Medizinstudiums genügt haben. Dann erst können sie sich der weiteren Ausbildung in dem von ihnen erwählten Gebiet der Medizin widmen.

Praktische Ärzte

Die Mehrzahl der Approbierten wendet sich der Allgemeinpraxis zu. Bevor sie in die Allgemeinpraxis gehen, nehmen viele noch weiterhin Stellen in Krankenhäusern an als „Senior House Officer" (1 Jahr) und einige arbeiten noch weiter in Krankenhäusern als „Registrar" (2 Jahre) jeweils auf den Gebieten der klinischen Medizin, für die sie besonderes Interesse haben. Andere wieder arbeiten als Assistenten bei niedergelassenen Allgemeinpraktikern oder bei Gruppen von Praktikern, um Erfahrungen aus der Arbeit in der Allgemeinpraxis zu sammeln, bevor sie sich als Partner mit anderen zusammentun oder eine eigene Praxis beginnen. Eine immer größer werdende Anzahl von ihnen macht von der Möglichkeit einer von der Regierung überwachten Ausbildung Gebrauch, indem sie ein Jahr unter Anleitung eines ausgewählten und erfahrenen Praktikers arbeiten, der für diese Ausbildung bezahlt wird.

Für die weitere **Fortbildung** der praktischen Ärzte ist in verschiedener Weise gesorgt. Hierfür sind die Universitäten in ihrem jeweiligen Bezirk verantwortlich. Diese stellen gewöhnlich in den größeren Städten Programme für kurze, ganztägige Kurse (1 oder 2 Wochen) und ausgedehntere Kurse (ein halber Tag pro Woche für 6—10 Wochen) in nahegelegenen Krankenhäusern zusammen. Diese Kurse umfassen gewöhnlich ein großes Gebiet der internen Medizin, Chirurgie und deren verschiedene Spezialgebiete. Für die Bezahlung der Lehrer sowie für die Ausgaben der daran teilnehmenden Praktiker wird vom staatlichen Gesundheitsdienst („National Health Service") gesorgt. Einige Praktiker benötigen Kurse dieser Art nur selten, besonders wenn sie mit den örtlichen Krankenhäusern eine enge Zusammenarbeit pflegen oder ärztliche Stellen innerhalb eines Krankenhauses innehaben und daher mit der Fortentwicklung neuer diagnostischer und therapeutischer Methoden vertraut sind.

Beratende Ärzte und Spezialisten

Approbierte Mediziner, die die Absicht haben, beratende Ärzte oder Spezialisten zu werden, haben eine lange Ausbildungszeit vor sich. Es gibt kein Register für Spezialisten, und der Approbierte muß eine Stelle auf einer Abteilung eines Krankenhauses als allgemeiner Arzt, als Chirurg oder beratender Arzt in einer Fachabteilung annehmen, um sich eine Stellung auf diesem Gebiet zu erarbeiten. Zu den speziellen Fachgebieten gehören: Pathologie, Röntgendiagnostik und Röntgentherapie. Um eine solche Stellung zu bekleiden, muß er ein Jahr als „Senior House Officer", zwei Jahre als „Registrar" und weitere vier oder mehr Jahre als „Senior Registrar" arbeiten. Er muß auch den höheren Grad bzw. die Prüfungen als Spezialist in seinem Gebiet bestanden haben. Diese Stellen werden spärlicher, je höher der Anwärter aufsteigt, so daß damit ein harter Wettbewerb verbunden ist, den er auf allen Stufen zu bestehen hat, bevor er eine Stelle als beratender Arzt an einem Krankenhaus erhält. Der Wettbewerb um Stellen an Lehr-Krankenhäusern und besonders um Dozenturen an der Universität ist äußerst scharf. Nur solche Anwärter, die sich hervorragend als Kliniker und Forscher bewährt haben, erhalten Dozenturen oder Professuren an ihrer Universität.

Beratende Ärzte in den größeren Städten können mit ihren Kollegen in den Lehr-Krankenhäusern Fühlung behalten und auf diese Weise für ihre Weiterbildung sorgen. Dies ist jedoch nicht so leicht für beratende Ärzte in abgelegenen Städten und ländlichen Bezirken. Für diese sind kurze eingehende Zusammenkünfte oder Symposien von kurzer Dauer in Spezialinstituten und Lehr-Krankenhäusern der „British Postgraduate Medical Federation" der Universität London vorgesehen.

Viele Anwärter auf einen höheren Grad oder ein Diplom empfinden diese Fortbildungskurse als notwendig, um ihre klinischen Erfahrungen zu vervollständigen und auszutauschen, und schätzen diese Einrichtungen sehr. Diese Kurse, die ein bis drei Semester von je drei Monaten bis zu einem akademischen Jahr dauern, werden von den speziellen „Postgraduate Institutes" der Universität London und für einige Fächer auch in anderen Städten, wie z. B. Edinburgh und Liverpool, abgehalten.

Medizinische Grundwissenschaften

Eine kleine, aber wichtige Anzahl von Approbierten wendet sich der Laufbahn des Lehrers oder Forschers in den Universitätsinstituten für Anatomie, Physiologie, Biochemie, Bakteriologie, Pathologie und Pharmakologie zu. Im Anschluß an das vorgeschriebene Jahr als Krankenhausassistent in interner Medizin und Chirurgie nehmen sie Stellungen als Demonstratoren in dem Fach ihrer Wahl an, in dem ihre Eignung für die akademische Laufbahn geprüft wird. Im Falle ihrer Eignung können sie Stellen als „Junior Lecturer" und später als „Senior

Lecturer" bekommen. Wenn erwartet werden kann, daß sie eigene Forschungsarbeit leisten und im Unterricht assistieren können, können sie dann auch höhere Grade erreichen, wie z. B. „M. Sc." (Master of Science) und „Ph. D." (Doctor of Philosophy). Erst nach mehreren Jahren in solchen Stellen können sie damit rechnen, angesichts eines strengen Wettbewerbs, eine Stelle als „Reader" an der Universität zu bekommen und schließlich als Professor Leiter eines Instituts zu werden. Die Begabung mancher eignet sich mehr für Forschungsarbeit als für das Lehrfach. Diese nehmen dann eine Tätigkeit in staatlichen medizinischen Forschungszentren oder in einem der zahlreichen Laboratorien, die von der Industrie unterhalten werden, an. Andere sind mehr für Routinearbeit geeignet und finden Stellen in Laboratorien der Krankenhäuser.

In den medizinischen Grundwissenschaften gibt es zahlreiche Gesellschaften, die regelmäßig zusammenkommen, um medizinische Schriften zu lesen und neue Arbeiten vorzustellen bzw. zu besprechen, so daß die auf diesem Gebiet Tätigen keine Schwierigkeiten haben, ihre Weiterbildung durch die gesamte Laufbahn hindurch fortzusetzen. Daher sind keine zusätzlichen Maßnahmen für ihre Weiterbildung notwendig.

Öffentlicher Gesundheitsdienst, vorbeugende und Gewerbemedizin

Ein Diplom im öffentlichen Gesundheitsdienst ist notwendig für einen Approbierten, der die Absicht hat, sich der Tätigkeit in Hygiene und vorbeugender Medizin zuzuwenden. Die meisten Universitäten des englischen Königreiches halten solche Kurse ab, die entweder ganztägig für neun Monate oder halbtätig für achtzehn Monate laufen und mit der Prüfung für ein solches Diplom abschließen. Für diejenigen, die beabsichtigen, in den Tropen zu arbeiten, ist ein Diplom in tropischer Medizin und Hygiene nahezu Voraussetzung, sollte aber zusätzlich zum Diplom des öffentlichen Gesundheitsdienstes erworben werden. Ganztägige Kurse für dieses Diplom werden in Edinburgh, Liverpool und London abgehalten und dauern etwa drei bis neun Monate. Die Anwärter beginnen diese Kurse gewöhnlich zwei Jahre nach der Approbation, nachdem sie eine Stelle als „House Officer" am Krankenhaus innegehabt haben und zum ärztlichen Register zugelassen sind. Nach Erreichen des Diploms haben sie keine Schwierigkeiten, eine Stelle in örtlichen oder Regierungsämtern zu finden. Ihre Weiterbildung erfolgt durch Teilnahme an den zahlreichen Konferenzen und Zusammenkünften der dieses Gebiet betreffenden Gesellschaften.

Eine immer größer werdende Anzahl von Approbierten werden jetzt für ganz- oder halbtägige Beschäftigung in der Industrie gebraucht, um Arbeitsbedingungen zu studieren und gegen Krankheiten und Verletzungen vorbeugende Maßnahmen zu treffen. Für sie ist ein Diplom in Gewerbemedizin zusätzlich zum Diplom des öffentlichen Gesundheitsdienstes von großem Nutzen. Derartige Kurse werden in Glasgow, Manchester und London abgehalten und dauern gewöhnlich neun Monate. Approbierten, die eine Laufbahn in Hygiene und vorbeugender Medizin vorhaben, sind im Augenblick im Nachteil gegenüber denjenigen, die sich klinischen Fächern zuwenden wollen oder den Lehrberuf und die Forscherlaufbahn anstreben. Denn sie müssen ihren Unterhalt selbst bezahlen und dazu noch Lehrgeld für die Kurse aufbringen, die für ihr Diplom notwendig sind, während die Stellen in der Klinik und in den Lehrinstituten der Universität eine Bezahlung bieten, die für die Bedürfnisse der jungen Approbierten in Klinik und Lehrberuf ausreicht.

Für die Fortbildung der Approbierten auf den verschiedenen Gebieten der Medizin ist gut gesorgt. Für die Weiterbildung der Ärzte hingegen in ihren Laufbahnen muß noch vieles getan werden, und die Verantwortung hierfür wird von allen Universitäten des Landes anerkannt. Diese bemühen sich, zu ergänzen, was in langen Jahren geschaffen wurde durch die Zusammenkünfte der akademischen Gesellschaften, die zahlreichen Vorträge, die unter Leitung der Gesellschaften gehalten werden, die Bemühungen der örtlichen Bezirke der „British Medical Association" und durch das Studium medizinischer Zeitschriften. DK 614.23 : 374 (41)

Übersetzt von: Dr. med. K. E. Hein, München 38, Romanplatz 10.

Summary: The author gives a survey of postgraduate education in England for general practitioners, consultants, specialists, doctors in the teaching and research branches, and in the public health service. Possibilities for further development of medical postgraduate training are discussed.

Résumé: On donne une vue d'ensemble sur la formation que doivent avoir en Angleterre les médecins praticiens, les médecins consultants et les spécialistes ainsi que ceux qui se destinent à la recherche, à l'enseignement et à des emplois dans les services d'hygiène publique. On décrit en plus les possibilités qui sont données aux médecins pour se perfectionner dans la suite.

Anschr. d. Verf.: British Postgraduate Medical Federation, 18 Gulford Street London W. C. 1.

Bezugsbedingungen: Vierteljährlich DM 6.40, für Studenten und nicht vollbezahlte Ärzte DM 4.80 vierteljährlich zuz. DM 1.— Postgebühren. In der Schweiz Fr. 10.— einschl. Postgeld; in Österreich S. 40.— einschl. Porto; in den Niederlanden hfl. 5.80 + 2.35 Porto; in USA $ 1.55 + 0,65 Porto; Preis des Heftes DM 1.—. Die Bezugsdauer verlängert sich jeweils um ¾ Jahr, wenn nicht eine Abbestellung bis zum 15. des letzten Monats eines Quartals erfolgt. Alle 8 Tage erscheint ein Heft. Verantwortlich für die Schriftleitung: Prof. Dr. Landes und Dr. Hans Spatz, München 38, Eddastr. 1, Tel. 66767. Verantwortlich für den Anzeigenteil: Karl Demeter Anzeigen-Verwaltung, Gräfelfing vor München, Würmstr. 13, Tel. 89345. Verlag: J. F. Lehmann, München 15, Paul-Heyse-Str. 26, Tel. 593927. Postscheck München 129, Konto 408 264 bei der Bayerischen Vereinsbank München. Druck: Carl Gerber, München 5, Angertorstraße 2.